

**REAKTIONEN INTRAOPERATIV ENTNOMMENER
AA UND VV UTERINAE ET OVARICAE AUF
PHARMAKOLOGISCHE MODELLSUBSTANZEN**

WALTER KILCHENSTEIN

Aus der Frauenklinik des Klinikums Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp

und der Abteilung für Strahlenbiologie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung München - Neuherberg

Leiter: Prof Dr. Dr. med. U. Hagen

REAKTIONEN INTRAOPERATIV ENTNOMMENER
AA UND VV UTERINAE ET OVARICAE AUF
PHARMAKOLOGISCHE MODELLSUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walter Kilchenstein
aus
München
Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. H.-J. Kümper

Mitberichterstatter : Prof. Dr. H. Hepp

Dekan: : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. April 1986

Herrn

Prof. Dr. med. H.-J. Kümper

danke ich für die Überlassung des Themas, sein stetiges Interesse und die konstruktive Förderung meiner Arbeit.

Herrn

Prof. Dr. Dr. med. U. Hagen

danke ich für für seine Anregungen und die Möglichkeit der Arbeit in seinem Institut.

Herrn Dr. med. M. Ch. Michailov

bin ich zu Dank verpflichtet für die Chance der Einarbeitung in seine Methodik und die gewährte Gastfreundschaft in seinem Labor.

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einführung	2
1. Einleitung	2
2. Problemstellung	3
3. Der menschliche Uterus	5
3.1. Die Anatomie des Uterus	5
3.1.1. Die Gefäßversorgung des Uterus	6
3.1.2. Die Innervation des Uterus	9
4. Die Ovarien des Menschen	10
4.1. Die Anatomie der Ovarien	10
4.1.1. Die Gefäßversorgung der Ovarien	11
4.1.2. Die Innervation der Ovarien	12
5. Methodik	13
5.1. Transport und Begasung	13
5.2. Präparation	15
5.3. Versuchsaufbau	16
5.4. Adaptation	19
5.5. Spontanaktivität	21
5.6. Elektrische Reizbarkeit	23
5.7. Histologische Auswertung	24
5.8. Präparatekollektiv	25
5.9. Tierversuche	26
5.9.1. Genitalgefäße vom Schwein	26
5.9.2. Genitalgefäße vom Rind	27
 B. Ergebnisse	 28
1. Adrenerges System	28
1. Adrenerge Stimulatoren und das adrenerge Rezeptor-	

system	28
1.1. Beta - stimulierende Substanzen	30
1.1.1. Fenoterol	30
1.1.2. Buphenin	31
1.2. Beta - blockierende Substanzen	32
1.2.1. Propranolol	32
1.3. Alpha - blockierende Substanzen	32
1.3.1 Phentolamin	32
2. Versuchsergebnisse	34
2.1. Adrenalin	34
2.1.1. Wiederholte Gaben von Adrenalin	35
2.1.2. Durch Adrenalin ausgelöste phasische Kontraktionen	35
2.1.3. Adrenalin und elektrischer Reiz	37
2.2. Adrenalin - Wirkung	37
2.3. Der Alpha - Blocker Phentolamin	41
2.3.1. Phentolamin und elektrischer Reiz	41
2.3.2. Phentolamin und Adrenalin	41
2.4. Beta - stimulierende Substanzen	43
2.4.1. Fenoterol	43
2.4.2. Buphenin	44
2.5. Beta - blockierende Substanzen	46
2.5.1. Propranolol	46
II. Zu den Gewebshormonen Histamin und Serotonin	47
1. Histamin	47
2. Antihistaminika	49
3. Serotonin	51
4. Serotoninantagonisten	53
5. Versuchsergebnisse	54
5.1. Histaminwirkung	54
5.2. Antihistaminerge Substanzen	55
5.2.1. Neobridal ^R	55
5.2.2. Phentolamin	56
5.2.3. Weitere Substanzen	57
5.3. Serotoninwirkung	57
5.3.1. Serotonin und elektrischer Reiz	58
5.4. Serotoninantagonisten	59

5.4.1.	Methysergid	59
5.4.2.	Phentolaminwirkung	60
5.4.3.	Propranolol und weitere Substanzen	62
III.	Zum cholinergen System	63
1.	Parasympathikuswirkung im gewählten Versuchsaufbau	63
1.1.	Parasympathomimetica	63
1.2.	Parasympatholytica	65
1.2.1.	Atropin	65
1.2.2.	Azoniaspiro	66
2.	Versuchsergebnisse	67
2.1.	Parasympathomimetica	67
2.1.1	Acetylcholin	67
2.2.	Parasympatholytica	70
2.2.1.	Atropin	70
2.2.1.1.	Atropin und elektrischer Reiz	70
2.2.2.	Azoniaspiro	71
2.2.3.	Andere Substanzen	72
IV.	Zu den weiblichen Sexualhormonen Östriol und Progesteron	73
1.	Östrogene	73
2.	Gestagene	75
3.	Versuchsergebnisse	76
3.1.	Östriolwirkung	76
3.1.1.	Östriol und weitere Pharmaka	78
3.1.2.	Östriol und Histologie	81
3.2.	Progesteronwirkung	82
3.2.1.	Alkohol als Lösungsvermittler und dessen Wirkung	83
3.3.	Weitere Pharmaka	84
3.4.	Gefäßspezifität	84
C.	Diskussion	85
1.	Allgemeine Vorbemerkungen	85
2.	Das Phänomen der Spontanaktivität	87
3.	Zum adrenergen System	89

IV

4.	Zu den Gewebshormonen	93
4.1.	Histamin	93
4.2.	Serotonin	95
5.	Zum cholinergen System	97
6.	Zu den weiblichen Sexualhormonen	99
D.	Klinische Schlußfolgerungen	101
E.	Zusammenfassung	103
F.	Literaturverzeichnis	105



Abb. 1: Fünf der neun Holzschnitte zur Entwicklung des Fötus
Aus Jacob Rueff "Schön lustig Trostbüchle", 2. Ausg.

A. Einführung

1. EINLEITUNG

"...Ärztliche Verordnungen werde ich treffen zum Nutzen der Kranken ..., hüten werde ich mich davor. sie zum Schaden und in unrechter Weise anzuwenden." (1)

Der Eid des HIPPOKRATES ist wohl die älteste überlieferte Maxime ethischen ärztlichen Handelns. Die darin enthaltene, alles ärztliche Tätigwerden umfassende Mahnung

"...Bezüglich der Krankheiten hat man sich auf zweierlei einzuüben: zu nützen oder wenigstens nicht zu schaden!"

wird immer Gültigkeit behalten.

Beim Umgang mit Medikamenten sieht sich der Arzt trotz immer größeren Wissens um Indikation und Kontraindikation, um Wirkung und Nebenwirkung von Pharmaka dem Problem gegenüber, daß er trotzdem immer mit Wirkungen eines Medikaments rechnen muß, die bis zum Zeitpunkt ihres ersten Auftretens nicht erwartet und noch nicht beobachtet waren.

Der aufgeklärte Patient macht den Arzt aber nicht nur für die Nebenwirkungen eines Medikaments verantwortlich, sondern auch für Änderungen in der Wirkung, die sich im Laufe der Behandlung einstellen.

Besonders häufig und innerhalb kurzer Zeit sich ändernde Reaktionsmuster zeigt der Körper der Frau, der schon während eines Zyklusverlaufs verschieden auf ein und dasselbe Medikament reagieren kann. Besonders schwierig wird dann der Zeitraum der Schwangerschaft, in dem das ärztliche Interesse nicht nur der veränderten medikamentösen Ansprechbarkeit des mütterlichen Organismus gelten muß, sondern gleichzeitig Rücksicht auf das werdende Leben zu nehmen hat; eine Entscheidung über neues Leben oder Tod, über ein gesundes Leben oder lebenslange Behinderung.

Stellt man zunächst einmal nicht die direkte Wirkung von Medikamenten auf den Embryo bzw. Feten in den Vordergrund, sondern betrachtet man ausschließlich deren Wirkung auf den Uterus selbst, so wird fast augenblicklich deutlich, daß man auf diese Weise dennoch indirekt einen entscheidenden Faktor für die Entwicklung des Feten betrachtet.

2. Problemstellung

Gerade bezüglich dieser Wirkungen sind in der uns bekannten Literatur wenig verwertbare Aussagen zu finden. Wir wollen daher in einer grundlegenden Arbeit versuchen, die Einflüsse von einigen pharmakologischen Modellschubstanzen auf die Uterusgefäße und damit auf die Versorgungssituation des Uterus selbst darzustellen. Da Uterus und Ovar eine biologische und funktionelle Einheit bilden, bot es sich an, die Reaktionen ovarieller Gefäße vergleichend mit zu untersuchen. Für sich ergebende Unterschiede soll der Versuch einer Interpretation unternommen werden. Die Untersuchungen sollen Hinweise auf Zellrezept-

toren durch die Wirkung bestimmter Pharmaka und der spezifischen Hemmung durch die jeweiligen antagonistischen Mittel liefern.

Die mechanische Aktivität der Gefäßstreifen soll unter Pharmakawirkung beobachtet werden.

Hinweise auf medikamentöse Veränderung der neuromuskulären Übertragung (elektrische Reizbarkeit) werden erwartet.

Die Entscheidung zwischen in vivo und in vitro Versuchen konnte bei der Achtung vor der Unversehrtheit des menschlichen Körpers nur zu einer Entscheidung zu Gunsten von in vitro Versuchen führen.

Schwieriger war, es eine Entscheidung zwischen Untersuchungen am perfundierten Präparat und am isolierten Gefäßstreifen zu treffen.

Das schließlich entscheidende Argument für Versuche am isolierten Gefäßstreifen war, daß wir uns nicht vorstellen konnten, bei einer grundlegenden Arbeit wie dieser, die sich fast nicht auf Ergebnisse von Voruntersuchern stützen kann, die Versuchsergebnisse anders mit der notwendigen Sicherheit als Resultat einer Wirkung am isolierten Gefäßstreifen interpretieren zu können.

3. Der menschliche Uterus

Über die Jahrtausende der Medizingeschichte hinweg war der Uterus ein Organ, das die Geheimnisse, die mit seiner Anpassungsfähigkeit verbunden waren, nur mühevoll erkennen ließ.

Von der Meinung der Hippokratiker, daß das Mutterweh, also die Hysterie, mit Erkrankungen der Gebärmutter in Zusammenhang stehe, bis zu den Erkenntnissen von GOERTTLER (31) und WETZSTEIN (71) über die Feinstruktur der Uterusmuskulatur, oder denen von LIERSE (46) über den Gefäßverlauf innerhalb des Uterus, war es sicherlich keine wechselhaftere Entwicklung als die, die der einzelne Uterus von der Kindheit bis zum Senium durchläuft, die vom gezeitenähnlichen Auf und Ab der Östrogensekretion bestimmt ist.

Bereits vor der Geburt erreicht der Uterus seine vorläufig größte Ausdehnung unter dem Einfluß der hohen mütterlichen Östrogenspiegel zu diesem Zeitpunkt.

Nach der Geburt schrumpft der Uterus des Neugeborenen innerhalb weniger Tage infolge des Entzugs der mütterlichen Hormone.

Die dabei erreichte Größe des Uterus bleibt nun konstant, bis die Ovarien sozusagen als Vorspiel zur Menarche Hormone zu produzieren beginnen.

Bis zur Menarche nimmt der Uterus nun an Größe zu und erreicht seine endgültige Reife bei einer Länge von 7.5 cm. Nach mehreren Schwangerschaften ist der Uterus größer als bei Frauen, die nicht geboren haben.

Er schrumpft nach der Menopause immer mehr und wird zusehends atrophisch.

- 3.1. Der Uterus befindet sich, von Peritoneum überzogen, als birnenförmiges Hohlorgan zwischen Blase und Rectum. Ein oberhalb des Abgangs der Eileiter liegender kuppelförmiger Abschnitt wird als Fundus bezeichnet.

Daran schließt sich nach kaudal der Gebärmutterkörper. Corpus uteri. an. der sich nach einer tailienartigen Einschnürung. Isthmus uteri. in die Cervix fortsetzt. Aus der besonderen Topographie des Uterus ergeben sich verschiedene operative Zugangsmöglichkeiten zum Uterus.

Da ist zum einen die Möglichkeit der Laparatomie. zum anderen die vaginale Operationsmethode. die außer an das Vorliegen bestimmter Bedingungen. auch an ein höheres operatives Geschick gebunden ist.

Bei dem von uns verwendeten Operationsgut handelte es sich um durch beide Operationsverfahren gewonnenes Material.

Bei den durch Laparatomie extirpierten Uteri ist ein uterusfernes Absetzen der vasa uterina möglich. im Gegensatz zu den durch vaginales Operieren entnommenen Uteri.

3.1.1. Die art. uterinae stammen beiderseits aus der art. iliaca interna. Sie ziehen von der Abgangsstelle hinter dem Ovar kaudalwärts. biegen dann medianwärts und verlaufen durch das lig. cardinale zum Übergang von Uteruskörper in die Zervix. wo sie sich in einen absteigenden und aufsteigenden Ast teilen (siehe untenstehendes Schema).

Diese Äste verlaufen entlang der Uteruskante und geben laufend rami in den Uterus hinein ab.

Der Verlauf der Arterien innerhalb des Uterus stellt sich stark geschlängelt dar. sie verlaufen häufig in sehr engen Spiralen. deren Windungen alle nach rechts gedreht sind (MASSENBACH, 43).

Diese Schlängelung hebt sich in der Schwangerschaft auf, die Gefäße verlaufen dann zum größten Teil gestreckt. Die Aufrollung der Gefäße im nicht graviden Uterus stellt eine Reserve von Rohrleitung für die Vergrößerung dar (Massenbach. 43).

Mittels Gefäßausgüssen stellte MASSENBACH (43) sehr weitgehende Anastomosen zwischen der linken und rechten art. uterina fest, eine Tatsache, die bereits operativ vermutet werden mußte, da es nach der Durchtrennung der art. uterina der einen Seite immer noch blutet, wenn nicht auch die andere Seite uterusnahe abgeklemmt wird.

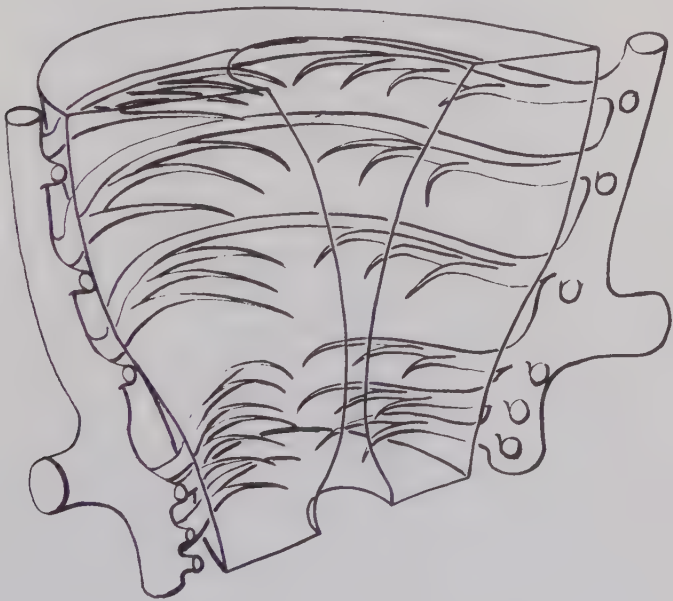


Abb. 2 : Eine schematische Darstellung der arteriellen Versorgung des Uterus; modifiziert nach LIERSE (46)

Die Kapillaren und Venolen des Uterus münden in größeren vertikal verlaufenden Venen. Diese stehen mit Ringvenen in Verbindung, die in weiten Bögen nach vorn und hinten die Uteruswand durchsetzen. Eine besondere Häufung von Venen findet sich immer an der Corpus-Cervix-Grenze.

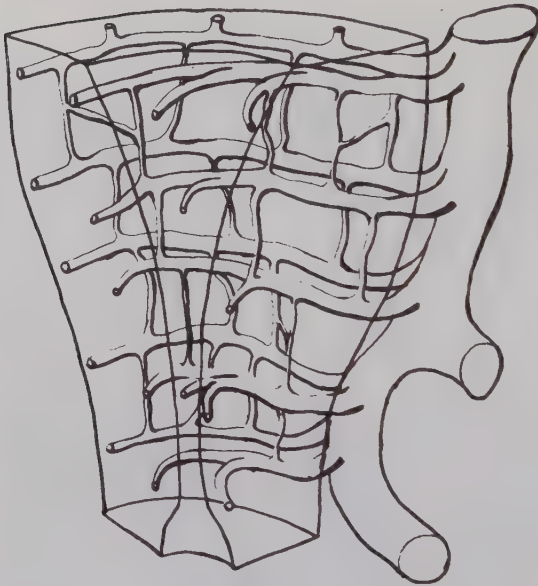


Abb. 3: Eine schematische Darstellung des Venenverlaufs;
modifiziert nach LIERSE (46)

Diese Tatsache und der ausnahmsweise gestreckte Verlauf der art. uterina entlang der Uteruskante ließen

diesen Bereich für die Entnahme des Gefäß-Gewebe-Bündels besonders geeignet erscheinen.

Die Schnittführung verlief dabei senkrecht und parallel zur Uteruskante, um ein möglichst langes zusammenhängendes Stück der art. uterina entnehmen zu können.

3.1.2. Vom plexus coeliacus gehen Nervenäste ab, die zusammen mit Fasern aus den Ganglia mesenterica inferiora und des lumbalen Grenzstranges sich zum Plexus hypogastricus inferior vereinen. Aus ihm bezieht der Uterus die Fasern seiner sympathischen Innervation.

Die parasympathischen Fasern werden vom Nervus pelvici- nus aus dem Sakralmark hergeleitet.

4. Die Ovarien des Menschen

Im Gegensatz zum Uterus kommt den Ovarien eine wichtige Rolle bei der Entwicklung zur geschlechtsreifen Frau und später dann als Schrittmacher für die Funktionsabläufe der Genitalorgane zu.

Diese Vorgänge sind insbesondere durch unser Wissen um die innere Sekretion des Ovars und deren Regelmechanismen erklärbar geworden.

Wir sind durch synthetisierte Hormone in der Lage, diese natürlichen Vorgänge zu imitieren oder sogar zu überspielen.

Entsprechend der zunehmenden Funktion der Ovarien von der Geburt bis zur Menarche und den sich in den Ovarien abspielenden Reifungsvorgängen ändern diese zunehmend ihre Form und Größe.

Von den wurstförmigen Gebilden des Kindes mit glatter Oberfläche kommt es durch Verdickung und Verkürzung zur Mandelform der reifen Keimdrüse, deren Oberfläche zahlreiche Narben als Zeichen der abgelaufenen Ovulationen aufweist.

Von der Menopause bis zum Senium involutiert das Ovar. Es stellt sich schließlich als faltiges Organ dar, das keine oder nur ganz wenige Follikel enthält. Es besteht größtenteils aus alten Corpora albicantia und Corpora atretica, den ausgebleichten und funktionslosen Überresten der Corpora lutea und Follikel.

- 4.1. Die Ovarien liegen beiderseits in einer flachen Grube, der Fossa ovarica. Diese wird von den Vasa iliaca, der obliterierten Nabelarterie und den Ureteren gebildet. Mit der Seitenfläche liegen sie am parietalen Peritoneum des Beckens an. Der Vorderrand des Ovars wird durch eine kurze Falte, das Mesovar,

an die Hinterseite des Lig. latum angeheftet. Durch das Mesovar ziehen die Vasa ovarica zum Hilus des Organs.

Der Zugang zu den Ovarien wird meist durch abdominelles Vorgehen geschaffen. Die Indikation zur Ovariectomy wird wegen der mit dem Fehlen beider Ovarien verbundenen Hormonentzugserscheinungen und Funktionsverlusten enger gestellt als zur Hysterektomie. Die wenigen außer bei Tumorverdacht verbleibenden Indikationen verringerten die Zahl der für unsere Versuche zur Verfügung stehenden Ovarien erheblich. Dies findet seinen Niederschlag an der Relation in der Zahl der untersuchten Vasa ovarica zu den Vasa uterina.

4.1.1. Die Aa. ovaricae kommen von der Aorta. Die linke a. ovarica entspringt zuweilen aus der a. renalis sinistra. Sie ziehen schräg nach abwärts und zur Seite über den M. psoas major und gelangen im kleinen Becken in das Lig. latum am Übergang von dessen Ober- zum Seitenrand, ziehen weiter in das Mesovar und versorgen das Ovar.

Die am Hilus des Ovars eintretenden Arterien ziehen als Spiralarterien in das Ovar.

Die am Ovarhilus austretenden Venen bilden den Plexus ovaricus. Vom ihm gelangt das Blut teilweise über den Plexus venosus uterinus in die vena iliaca interna. z. T. über die vena ovarica in die vena cava inferior, wobei die vena ovarica dextra direkt zur unteren Hohlvene zieht, während die vena ovarica sinistra analog der vena testicularis in die vena renalis sinistra mündet.

Wegen des dichten Nebeneinanders von Arterien und Venen am Organhilus stellt dieser die ideale Entnahmestelle für unser Versuchsmaterial dar.

4.1.2 Auch das Ovar wird sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert.

Sympathische Fasern gelangen aus dem Plexus aorticus, renalis und suprarenalis zur Keimdrüse.

Die parasympathischen Fasern stammen zum Teil auch aus diesen Geflechten, während andererseits aus dem Plexus pelvici Nerven zuziehen.

5. Methodik

Bei der Durchsicht der Literatur über glattnuskuläre Präparate stellt man fest, daß bei weitem die Untersuchungen an Präparaten tierischen Ursprungs überwiegen. Beschränkt man die Betrachtung auf Versuche an Blutgefäßen, so wird das Überwiegen tierischen Materials noch deutlicher. Bei den Untersuchungen an isolierten Gefäßen des menschlichen Uterus und des Ovars findet man nur die Arbeiten von DYER (24) und GOUGH (32), die sich jedoch einer nicht vergleichbaren Methodik bedienen, sowie die Arbeit von MEISSNER (49), die aus den gleichen Instituten stammt wie die hier vorliegende Arbeit.

Wir untersuchten Arterien und Venen aus Uterus und Ovar von Patientinnen im Alter von 24 bis 72 Jahren, die bei operativen Eingriffen ohne Malignitätsverdacht entnommen wurden. Gefäße gravidier Uteri, die nach Sektio entnommen wurden, sind ebenfalls untersucht worden.

Aus den entnommenen Uteri und Ovarien wurden sofort ca. 2 x 4 cm große Gewebstücke an der im anatomischen Teil beschriebenen Stelle entnommen und sofort in ein Transportmedium eingebracht, das einer modifizierten Krebs-Arterien-Ringerlösung entspricht.

5.1 Wegen der Entfernung von ca. 1 h zwischen Klinik und Institut, in dem die Versuche durchgeführt wurden, stellte sich die Frage, wie diese Transportperiode so überbrückt werden konnte, daß eine Schädigung der Präparate in dieser Zeit weitgehend vermieden wurde.

Die von uns verwandte Transportvorrichtung bestand

aus zwei mit einem Schlauch verbundenen Waschflaschen, die aus einer mit Manometer und Reduzierventil versehenen Gasflasche ständig versorgt werden konnten. Das Transportmedium war so ständig von einem Gemisch von 95% O_2 und 5% CO_2 (Carbogen) durchströmt. In einer Waschflasche konnten so die uterinen Gefäße in der anderen die ovariellen transportiert werden.

Um ein Bakterienwachstum im Transportmedium zu verhindern, war dieses sterilisiert worden und zunächst glukosefrei gehalten. Die der Flüssigkeitsmenge entsprechende Glukosemenge wurde erst unmittelbar vor dem Einbringen der Gewebsstücke zugesetzt.

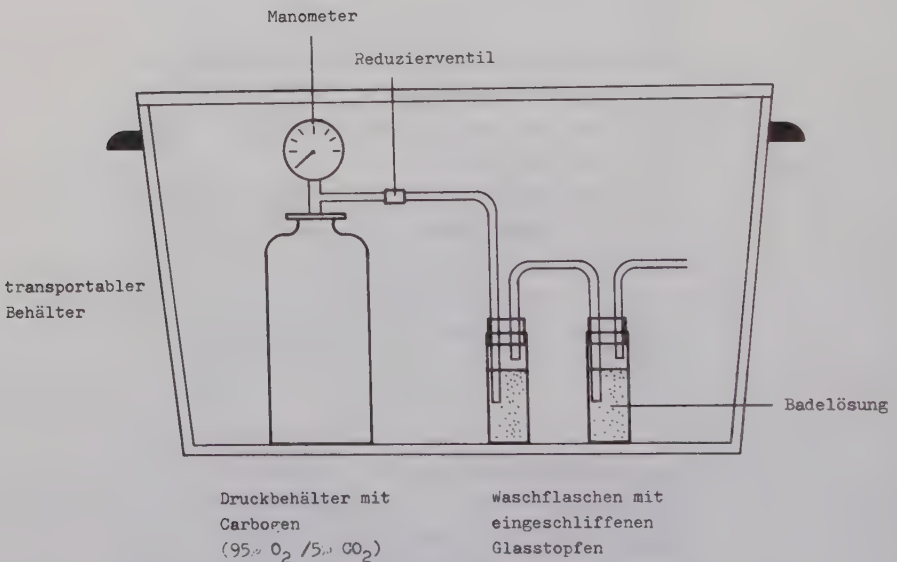


Abb. 4: Transportvorrichtung

Um die Stoffwechselaktivität der Präparate gering zu halten, wurde auf einen Transport in Thermosbehältern verzichtet, die Temperatur des Transportmediums entsprach der Raumtemperatur. PROSSER (56) beschreibt, daß es bei einer Abkühlung der Präparate unter 15°C zu einer Schädigung der Nervenelemente kommen kann.

Meißner konnte zeigen, daß eine Abkühlung während des Transports im beschriebenen Rahmen jedoch nur zu reversiblen Effekten führte, so daß auf einen Transport im Thermosbehälter verzichtet werden konnte.

- 5.2. Nach dem Transport erfolgte die Präparation der einzelnen Gefäße aus ihrem Gewebeverband unter Betropfung mit frischer Badelösung in einer Petrischale unter einem ZEISS-Präpariermikroskop.

Zur Darstellung des einzelnen Gefäßes wurde von einer sich zufällig bietenden Gefäßlichtung aus ein poliertes Plastikstäbchen, das wenig schmaler als das Gefäßlumen war, soweit als möglich in dieses vorgeschoben. Das umgebende Bindegewebe wurde sorgfältig unter Beachtung der Gefäßmuskulatur abpräpariert. So konnte ein meist mehrere Zentimeter langer Gefäßabschnitt gewonnen werden. Diese wurden nach der von FURCHGOTT (29) beschriebenen Methode spiralförmig geschnitten. Damit soll erreicht werden, daß die im Gefäß verlaufende longitudinale und transversale Muskulatur zu gleichen Teilen getroffen wird.

Dazu wurde ein Skalpell an einem Gefäßende im Winkel von 45° zur Gefäßachse angesetzt und das am anderen Ende auf dem Plastikstäbchen fixierte Gefäß gegen den Uhrzeigersinn gedreht. Dabei ergaben sich Gefäßstreifen von durchschnittlich 3 mm Breite. Das

so geschnittene Gefäß wurde in Streifen von ca. 10 mm Länge unterteilt. Dies ermöglichte auch Beobachtungen an benachbarten Gefäßabschnitten, die unter identischen Bedingungen gewonnen worden waren.

- 5.3. Verschiedene Untersucher glattmuskulärer Präparate verwenden eine sehr ähnliche Methode, die durch das Experimentieren in einem Organbad gekennzeichnet ist. (AMBACHE (2), STJÄRNE (66), HEDQUIST (36), NYGUYEN (53)).

MICHAILOV (51) beschrieb eine Betropfungsmethode, die von den bisher verwendeten Methoden entscheidend abweicht und später noch darzustellende Vorteile gegenüber dem Organbad aufweist. Diese Methode wurde auch bei den hier vorliegenden Untersuchungen verwandt und soll im folgenden beschrieben werden.

Die Gefäßstreifen wurden vertikal zwischen zwei aus Platindraht gebogenen Hakenelektroden ausgespannt, wobei die untere fixiert und die obere an einem Hebel befestigt war, dessen Hebelpunkt die Achse eines Transducers bildete und an dessen anderem Ende ein Gewicht von bis zu 0.5 g angebracht war. Die mechanische Aktivität der Gefäßstreifen in dieser isotonischen Meßanordnung wurde mittels Transducer aufgenommen, verstärkt und auf einem Zweikanalkompensationsschreiber registriert. Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs betrug 30 cm/h. Eine Längenänderung des Präparats um 1 mm entsprach bei einer Eingangsempfindlichkeit des Schreibers von 0.5 V einem Ausschlag um 6.41 cm; bei einer Schreibereingangsempfindlichkeit von 1.0 V dementsprechend einem Ausschlag von 3,2 cm.

Während des Versuchs wurden die Präparate mit auf 37° C vorgewärmten Arterienringer betropft. Pro Minute war die Förderleistung der Pumpe auf 10 ml eingestellt. In einem unter dem Präparat stehenden Gefäß wird die Ringerlösung aufgefangen und erneut der Pumpe zugeführt.

Da sich in Voruntersuchungen erwiesen hatte, daß makroskopisch keine Unterscheidung zwischen Vene und Arterie möglich war, konnte eine entsprechende Verwendung von Arterien- und Venenringer nicht erfolgen. Es zeigte sich jedoch ebenfalls, daß sich kein unterschiedliches Verhalten der Präparate bei der Verwendung einer der beiden Ringer zu erkennen war.

Es wurde daher für alle Versuche die Verwendung eines Arterienringers folgender Zusammensetzung festgelegt.:

NaCl:	119 mM
KCl:	4,7 mM
CaCl ₂ :	2,1 mM
KH ₂ PO ₄ :	1.2 mM
MgSO ₄ :	2.4 mM
NaHCO ₃ :	14.9mM
Glucose:	6.3 mM

Im Gefäß wurde die Lösung ständig durch Begasung mit Carbogen (Gemisch von 95% O₂ und 5% CO₂) sowohl unter einem konstanten Sauerstoffpartialdruck wie auch auf einem konstanten ph-Wert gehalten, der durch ein Digital-ph-Meter kontrolliert wurde.

Diese Betropfungsmethode garantiert ebenso wie das Organbad, daß das Präparat ständig von einem Flüssigkeitsmantel umgeben ist.

Gegenüber dem Organbad bestehen jedoch erhebliche Vorteile:

- Gewünschte Änderungen der Konzentration von in der Ringerlösung gelösten Stoffen oder der Temperatur der Ringerlösung können schneller durchgeführt werden.
- Ein schneller Wechsel der Ringerlösung ohne Irritation des Präparats ist möglich.
- Weder das Präparat noch die Registrierung werden durch die Begasung beeinflusst.
- Eventuell sich aus dem Präparat auswaschende biologisch aktive Stoffe werden in einem Volumen von 100 ml weitaus stärker verdünnt, als in den 2 ml der gebräuchlichen Organbäder.
- Für die elektrische Reizung werden dadurch erst elektrophysiologisch sinnvolle Voraussetzungen geschaffen.

Die Platinelektroden dienten gleichzeitig als Reizelektroden. Sie waren mit einem Rechteckgenerator mit automatischem Zeitschalter verbunden. Die Reizimpulse konnten durch einen Oszillographen auf Amplitude und Kurvenform kontrolliert werden. Im Spannungsbereich über 20 V konnte ein belastungsabhängiger Spannungsabfall festgestellt werden, der durch die Kabelwiderstände, den Innenwiderstand des Reizgerätes und den Widerstandspfad am Präparat erklärt werden kann. Der Spannungsabfall betrug bei hohen Voltzahlen bis zu 80% (Reizspannung z.B. 60 V, gemessen 12 V). In niederen Spannungsbereichen, die für unsere Versuche meist ausreichten, waren Amplitude und Kurvenform der Rechteckreize meist verwertbar.

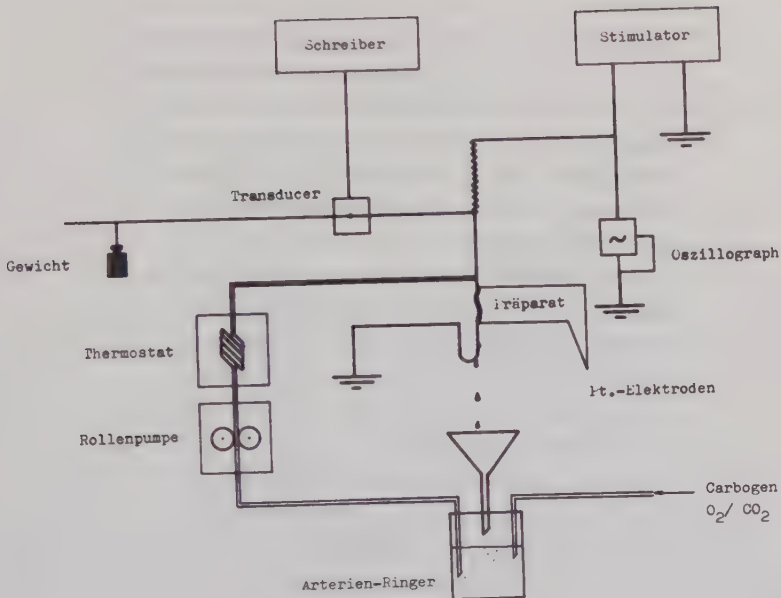


Abb. 5 : Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

- 5.4. Operation. Transport und Präparation bedeuten auch bei sorgfältigster Durchführung einen erheblichen Streß für das Präparat. Allein die unterschiedlichen Temperaturverhältnisse von Körpertemperatur während der Operation bis zum körperwarmen Organbad bedingen eine Tonusänderung des Präparats. Deshalb war es notwendig, die Präparate sich in der Versuchsanordnung adaptieren zu lassen, um einen konstanten Ausgangstonus für die Versuche zu erreichen. Dieser stellte sich in einem unterschiedlich langen Zeitraum zwischen 30 und 90 min. ein.

Die Grundspannung des Muskels, die durch Summation von vielen asynchronen Einzelzuckungen verschiedener Fibrillen entstanden ist, nennen wir Tonus. Die langsame Längenänderung des Muskels wird als tonische Kontraktion bzw. Relaxation bezeichnet. Die kurzzeitige Längenänderung um einen gedachten Nullpunkt wird als phasische Aktivität oder Spontanaktivität bezeichnet.

Der Muskeltonus blieb in unseren Versuchen, abgesehen von phasischer Aktivität, stabil. Das erst ermöglichte Langzeitversuche mit bis zu 12 Std Dauer.

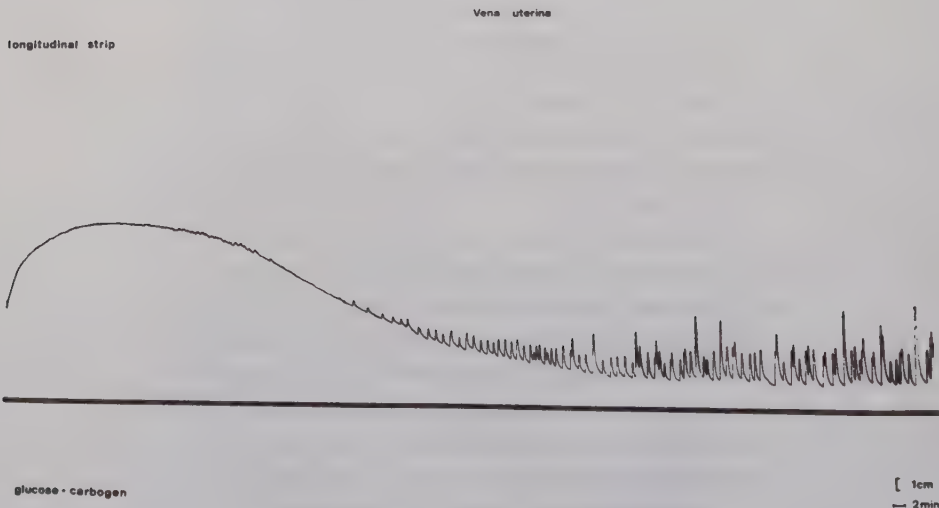


Abb. 6 : Typisches Adaptationsverhalten

5.5. Für verschiedene glattmuskuläre Präparate ist eine Spontanaktivität beschrieben worden (Samenleiter. Harnblase. Darm usw.).

Untersucher isolierter Streifen von Gefäßmuskulatur können meist keine Spontanaktivität nachweisen (NYGUYEN. 53). oder beschränken sie auf Venen. DYER (24) und GAUGH (32). die als einzige bisher isolierte Streifen von Uteringefäßen untersucht hatten. verneinten für diese Gefäße das Vorliegen von Spontanaktivität. Isolierte Ovarialgefäße waren unseres Wissens vor MEISSNER (49) noch nicht untersucht worden. Wir konnten nun in unseren Versuchen zeigen, daß sowohl Gefäßstreifen von Venen als auch von Arterien spontanaktiv sein können.

Die Spontanaktivität scheint dabei von der kontinuierlichen Sauerstoffversorgung der Präparate auch während des Transports abzuhängen. MEISSNER (49) konnte zeigen, daß Gefäße, die sofort nach der Entnahme während der Operation begast wurden signifikant häufiger spontanaktiv waren als Gefäße, die erst während der Präparation im Labor wieder begast wurden. Teilweise wird sogar noch beschrieben, daß die Präparate zwischenzeitlich Stunden bis Tage im Kühlschrank auf ihre Präparation warten mußten.

Die Spontanaktivität scheint eine der höherwertigen Funktionen der Gefäße zu sein, die schneller durch Hypoxie geschädigt wird als andere Funktionen.

Bei der Spontanaktivität muß man bei den Genitalgefäßen zweierlei Rhythmik unterscheiden.

Da sind zum einen schlanke phasische Kontraktionen, mit Frequenzen bis zu 3 pro Minute und Amplituden bis zu 110 mm bei häufig konstantem Tonus. MEISSNER (49) bezeichnet sie als Typ I - Spontanaktivität und ordnet sie hauptsächlich den Venen zu.

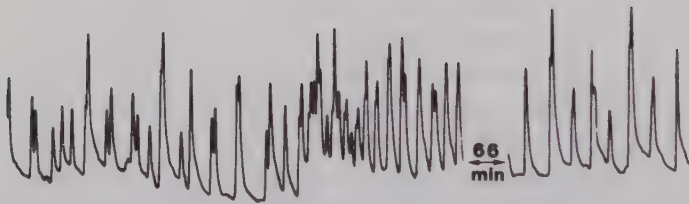
Andererseits findet man eine phasisch oder tonisch oszillierende Grundlinie, die zusätzlich von lang-samen tonischen Schwankungen überlagert war.

Die Amplituden waren meist geringer als beim Typ I. Diese Form der Spontanaktivität wurde von MEISSNER (49) als Typ II bezeichnet und war fast ausschließlich bei Arterien zu finden.

Daneben zeigten Vasa ovarica bei MEISSNER (49) eine um 10 - 15 % höhere Spontanaktivitätsrate als Vasa uterina.

Die Einflußnahme auf die Spontanaktivität ist eines der Kriterien, nach denen die Versuche ausgewertet wurden.

Vena uterina



[1cm

→ 2min

Abb. 7 : Spontanaktivität "Typ I"

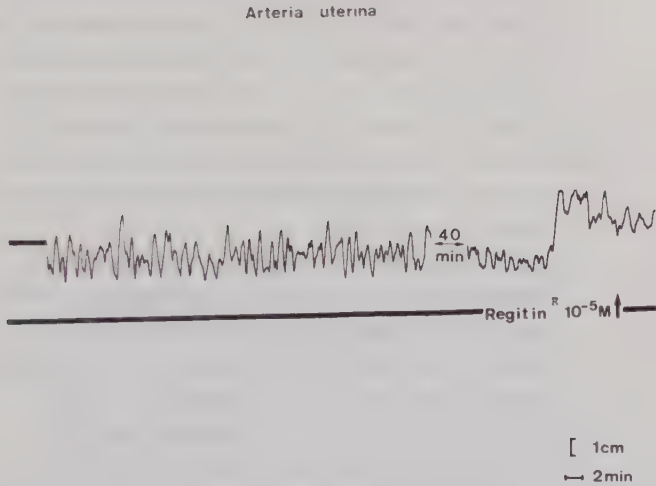


Abb. 8 : Spontanaktivität "Typ II"

- 5.6. Verschiedene Autoren untersuchten die elektrische Reizbarkeit von Glattmuskelpräparaten (HEDQUIST(36) SJÖSTRAND (64). AMBACHE (2). MICHAILOV (51)). NGUYEN (53) wagte es als erster, die elektrische Reizbarkeit als Versuchsgröße bei der Untersuchung isolierter Gefäßmuskulatur einzuführen. Auf Grund von Vorversuchen entschieden wir uns für Rechteckreize, deren Parameter von AMBACHE (2) und MICHAILOV (51) beschrieben wurden:

Frequenz	10 Hz oder 100 Hz
Impulsbreite	0.3 ms oder 40 ms
Seriendauer	3 s
Serienrhythmus	3 min

MEISSNER (49) hatte gezeigt, daß die mangelnde elektrische Reizbarkeit auch durch die fehlende Sauerstoffversorgung während des Transports bedingt ist. In unseren Versuchen waren nahezu alle Präparate elektrisch reizbar. Ein zahlenmäßiger Unterschied besteht bei vasa ovarica und uterina nicht. Zwischen den verschiedenen Reizarten zeigten sich entsprechend der verschiedenen hohen Ladungsmengen signifikante Unterschiede.

Die Beeinflußbarkeit elektrischer Reizung durch Pharmaka bzw. veränderte Ansprechbarkeit auf Pharmaka nach erfolgter elektrischer Reizung waren weitere Fragestellungen bei unserer Versuchsauswertung.

- 5.7. Histologische Auswertungen nach Abschluß der jeweiligen Versuche sind in der übersehenen Literatur nirgends beschrieben. DYER (24) und GAUGH (32) z.B. begründen ihre Bewertung der untersuchten Präparate als Uterinararterien mit der Lage im anatomischen Situs. Dies ist ohne intraoperative Markierung unserer Ansicht nach nicht möglich.
- Wir mußten feststellen, daß es außer der histologischen Untersuchung keine Möglichkeit gibt, Arterien und Venen mit der erforderlichen Sicherheit zu unterscheiden. Auch die Spontanaktivitätsform ist keine Beurteilungsmöglichkeit, die sicher genug erscheint.
- Eine histologische Nachuntersuchung hatte außerdem den Vorteil, daß Besonderheiten in der Struktur der Präparate wie z.B. besondere Quellungserscheinungen beurteilbar waren.

5.8. Ziel bei der Aufstellung von Bewertungskriterien war es, eine möglichst frühzeitige Entscheidung darüber zu ermöglichen, ob das Präparat in das Versuchskollektiv eingeschlossen werden konnte oder nicht.

Bis auf wenige Ausnahmen erwiesen sich die folgenden Kriterien auch retrospektiv als ausreichend für die Verwertbarkeit der Versuche:

- Einstellen einer konstanten Grundlinie
(die Spontanaktivität ist ein regelmäßiges Ondulieren um die Grundlinie).

Diese konstante Grundlinie war auch als Basis für die Beurteilung der kontrahierenden oder relaxierenden Wirkung der Pharmaka von Bedeutung.

- Ansprechen der Präparate auf Adrenalinkonzentrationen von 10^{-8} M bis 5×10^{-6} M. in schrittweiser Steigerung jeweils um eine halbe Zehnerpotenz.

Auf den Adrenalintest wurde nur verzichtet bei nach der Adaptation spontanaktiven Präparaten. Es erwies sich, daß die Spontanaktivität als Beweis der Intaktheit des Präparats gelten konnte.

- 5.9. Ohne auf die Problematik z. B. der Übertragbarkeit von an tierischem Material gewonnenen Ergebnissen näher eingehen zu wollen, möchten wir doch die besonderen Schwierigkeiten schildern, die wir beim Versuch, für vergleichende Untersuchungen an Genitalgefäßen vom Schwein und vom Rind Gewebe zu gewinnen, hatten.

Durch freundliches Entgegenkommen des veterinärärztlichen Dienstes des Schlacht- und Viehhofes der Landeshauptstadt München war es möglich, unmittelbar nach der Schlachtung, an zum menschlichen Operationssitus vergleichbarer Stelle Genitalgefäße zu entnehmen und entsprechend dem Vorbeschriebenen zu verfahren.

5.9.1. Genitalgefäße vom Schwein

Keines der von uns präparierten Gefäße zeigte Spontanaktivität oder reagierte auf Pharmaka, oder war gar elektrisch reizbar.

Wir gingen deshalb davon aus, daß wir es mit geschädigtem Gewebe zu tun hatten, und überlegten uns mögliche Fehler in unserem Vorgehen.

Dabei fiel auf, daß die Schweine sofort nach der Tötung in eine Badelösung mit kochendem Wasser gelegt werden, um die Hautborsten entfernen zu können. Wir sind überzeugt, daß diese Übermäßige Erwärmung zu einer Schädigung des Gewebes führt, das im Falle des Genitale durch seine Lage dicht unter der Bauchhaut besonders starken Temperaturveränderungen ausgesetzt sein dürfte.

Nur notgeschlachtete Tiere werden dieser Brühung nicht ausgesetzt; eine solche kommt am Münchner Schlacht- und Viehhof jedoch so gut wie nicht vor.

5.9.2. Genitalgefäße vom Rind

Bei den, dem Geschmack der Verbraucher entsprechend, zur Schlachtung kommenden Rindern handelt es sich um Jungrinder, die weder geschlechtsreif sind noch je getragen haben. Wir waren höchst erstaunt, wie klein und atrophisch das innere Genitale dieser Tiere entwickelt ist. Entsprechend winzig waren die Genitalgefäße, die sich auf Grund ihrer Größe einer den menschlichen Gefäßen vergleichbaren Präparation entzogen.

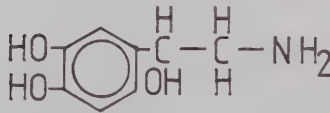
Wir mußten daher aus technischen Schwierigkeiten auf vergleichende Untersuchungen zwischen menschlichem und tierischem Material verzichten.

B. Ergebnisse

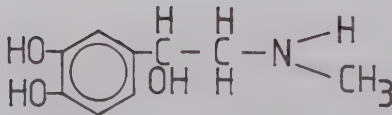
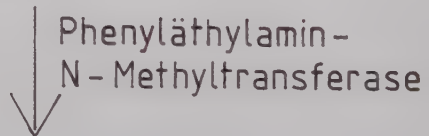
I. Zum adrenergen System

1. Adrenerge Stimulatoren und das adrenerge Rezeptor-system

Der Syntheseweg der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wurde bereits 1939 von BLASCHKO (11) theoretisch vorgezeichnet, bis ihn dann GURIN und DELLUVA (34) 1947 mittels radioaktiv markiertem Phenylalanin beweisen konnten.



NORADRENALIN



ADRENALIN

Abb. 9 : Der Syntheseweg vom Noradrenalin zum Adrenalin

Adrenalin, Noradrenalin und andere Katecholamine bewirken an der glatten Muskulatur entweder Kontraktion oder Entspannung. Die jeweilige Reaktion ist abhängig von der Art des Katecholamins, der verabreichten Menge und den verschiedenen glattemuskulären Geweben. Sie repräsentiert das Verteilungsmuster von adrenergen Rezeptoren, die von AHLQUIST (1) als alpha - und beta - Rezeptoren bezeichnet wurden.

Noradrenalin wirkt stärker auf alpha - Rezeptoren als auf beta - Rezeptoren. Adrenalin stimuliert alpha - und beta - Rezeptoren im gleichen Maße.

Beide Rezeptorklassen zerfallen in α_1 - und α_2 bzw. β_1 - und β_2 - Subklassen. ROBISON et al (60). RALL (57) zeigten, daß die beta - adrenerge Wirkung von Adrenalin über ein "second - messenger"- Prinzip vermittelt wird. Adrenalin aktiviert eine zellmembranständige Adenylat - Cyclase, die die Umwandlung von ATP in cAMP bewirkt. Erst cAMP beeinflußt dann eine Vielzahl von intrazellulären Veränderungen, die dann als beta - mimetisch erkannt werden.

Auch α_2 - adrenerge Rezeptoren sind an das Adenylat - Cyclase - System gekoppelt. Ihre Erregung bewirkt jedoch eine Hemmung der cAMP - Bildung (KATHER, 41).

α_1 - Rezeptoren sind wohl an andere Effektorsysteme gekoppelt. Möglicherweise spielt hier Calcium die Rolle der intrazellulären Mittlersubstanz.

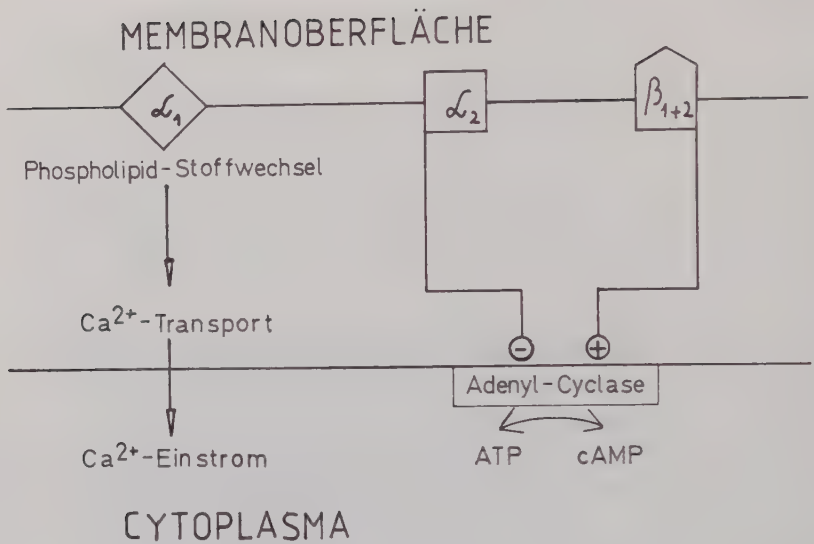


Abb. 10 : Schematische Darstellung der molekularen Mechanismen bei der Übermittlung adrenerger Signale (modifiziert nach KATHER. (41)).

Neben den natürlich vorkommenden Katecholaminen gibt es alpha - und beta - stimulierende sowie - hemmende Substanzen, die mehr oder weniger spezifisch als Agonisten oder Blocker der jeweiligen Rezeptoren wirken.

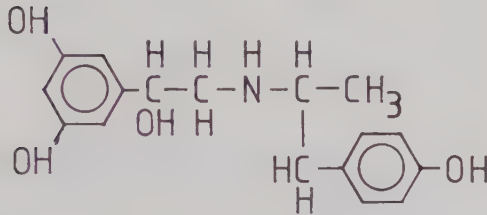
In unseren Versuchen wurden folgende Substanzen eingesetzt:

1.1. Beta - stimulierende Substanzen

1.1.1. Fenoterol

Fenoterol stimuliert überwiegend β_2 - Rezeptoren. Es wird überwiegend in der Geburtshilfe bei drohendem Abort als wehenhemmendes Mittel eingesetzt. Die

vorhandene β_1 - Rezeptor stimulierende Wirkung ist der bei der Therapie limitierende Faktor, da die ausgelösten mütterlichen und kindlichen Tachykardien nicht unbegrenzt tolerabel sind.

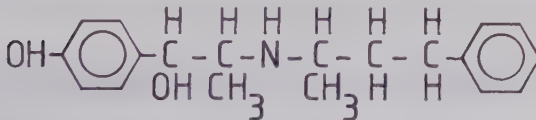


Fenoterol

Abb. 11: Strukturformel Fenoterol

1.1.2. Buphenin

Buphenin hat nahezu nur β_2 - mimetische und daher ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung. Es wird bei peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt. Diese Therapie ist jedoch aus Gründen, die in einer fraglichen Reagibilität der atherosklerotisch veränderten Gefäßwände liegen, umstritten.



Buphenin

Abb. 12: Strukturformel Buphenin

1.2. Beta - blockierende Substanzen

1.2.1 Propranolol

Propranolol ist zwar nicht der älteste aber der am besten untersuchte Beta - Blocker. Er besetzt β_1 - und β_2 - Rezeptoren im gleichen Umfang und ist daher sowohl bei primär kardialer als auch bei vasculärer Überstimulation indiziert.

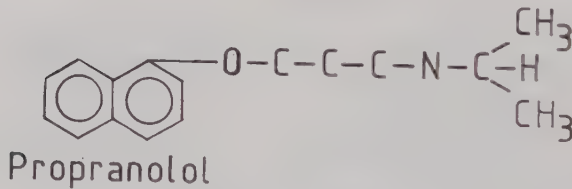


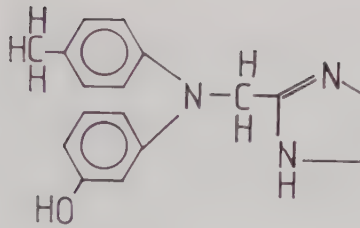
Abb. 13: Strukturformel Propranolol

1.3. Alpha - blockierende Substanzen

1.3.1. Phentolamin (Regitin^R)

Phentolamin hemmt α_1 - und α_2 - Rezeptoren gleich stark. Wegen der damit verbundenen ausgeprägten hämodynamischen Wirkung ist die Anwendung fast ausschließlich auf den Nachweis und die Therapie des Phäochromozytoms beschränkt.

Es wurde von YORAN und GLASSMAN (72) berichtet, daß Phenoterol unerwartete vasokonstriktorische Wirkungen entfalten kann, die üblicherweise unerkannt bleiben.



Phentolamin (Regitin[®])

Abb. 14: Strukturformel Phentolamin

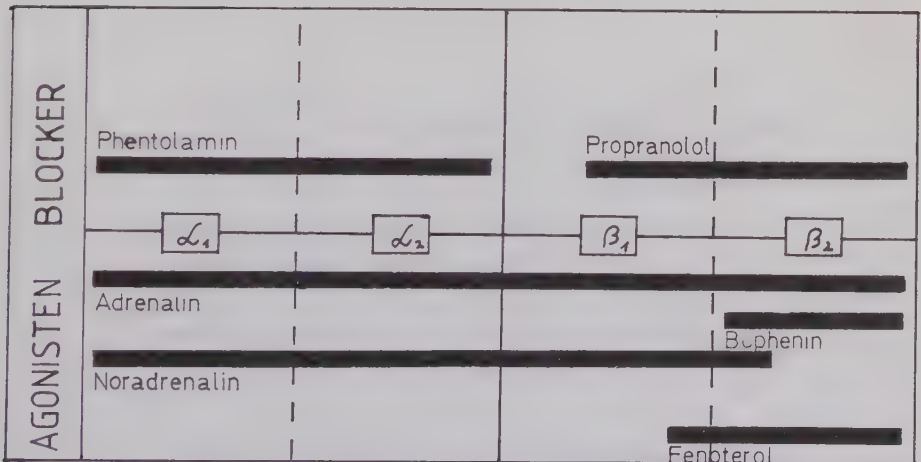


Abb. 15: Schematische Darstellung der Spezifität von adrenergen Agonisten und Antagonisten (modifiziert nach LEES, 45).

2. Versuchsergebnisse

In Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß sich Adrenalin und Noradrenalin bezüglich ihres konstriktorischen Verhaltens auf Gefäßmuskulatur nicht wesentlich unterscheiden.

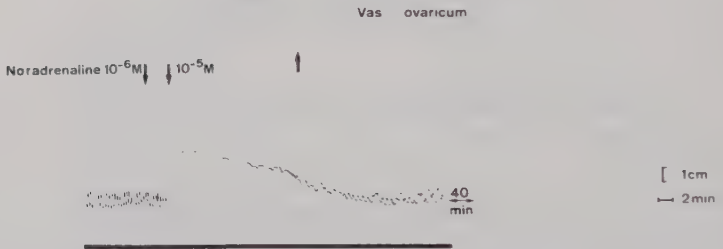


Abb. 16: Vorversuch mit Noradrenalin

Für unsere Versuche verwendeten wir dann Adrenalin, da es mit der kleinen N ständigen Methylgruppe im Gegensatz zu Noradrenalin die β_2 - Rezeptoren miterfaßt. Außerdem zeigt Adrenalin die größere chemische Stabilität für in - vitro - Versuche.

2.1. Adrenalin als Testsubstanz

Wie unter Punkt 5.8. beschrieben, diente Adrenalin als Testsubstanz zur Überprüfung, ob das Gefäßmuskelpreparat den vorangegangenen Streß durch Opera-

tion, Transport und Präparation gut überstanden hatte.

Dabei wurden alle Präparate in schrittweisen Dosiserhöhungen jeweils um eine Zehnerpotenz von 10^{-8} M ausgehend bis 5×10^{-6} M mit Adrenalin inkubiert, bis ein Reizerfolg sichtbar wurde.

Ein Ausbleiben des Reizerfolgs bei 5×10^{-6} M führte zur Herausnahme des Präparates aus der Versuchsreihe. Dies war bei insgesamt 15% der Präparate notwendig. Es ergab sich darin kein Unterschied zwischen uterinen und ovariellen Gefäßen.

Eine Ausnahme wurde bei spontanaktiven Präparaten gemacht. Die Spontanaktivität wurde als ausreichender Intaktheitsnachweis akzeptiert und erwies sich als alleine ausreichendes Testkriterium.

2.1.1. Wiederholte Gaben von Adrenalin

Wiederholte Gaben gleicher Konzentrationen von Adrenalin mit dazwischen geschaltetem Auswaschen ergaben häufig bis zu einem Maximalwert ansteigende Kontraktionsamplituden, die erst nach mehrmaliger Gabe, dann innerhalb einer bei biologischem Material üblichen Schwankungsbreite, konstant war.

2.1.2. Durch Adrenalin ausgelöste phasische Kontraktionen

Häufig beobachteten wir durch Adrenalin ausgelöste phasische Kontraktionen, die auf die tonische Kontraktion, die sonst den ausschließlichen Reizerfolg darstellte, aufgesetzt war und in ihrer Ausprägung an Spontanaktivität erinnerte.

Arteria uterina

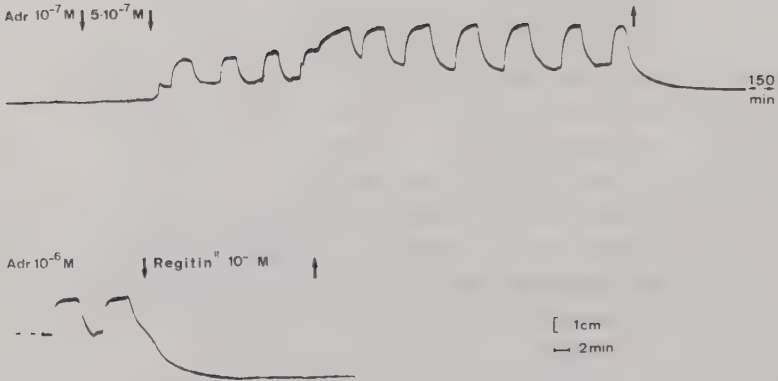


Abb. 17: Adrenalininduzierte "Spontanaktivität"

Dieser Effekt war an die Wirkdauer des Adrenalins gekoppelt und konnte wie die tonische Kontraktion durch Phentolamin geblockt werden.

Diese Form der Spontanaktivität unterscheidet sich deutlich von der vorbeschriebenen Spontanaktivität Typ I oder Typ II, wobei am ehesten eine geringe Ähnlichkeit zur arterientypischen Spontanaktivität Typ II besteht.

Die adrenalin-induzierte Spontanaktivität war jedoch bei Venen und Arterien weder in Form noch in Ausprägung unterschiedlich.

2.1.3. Adrenalin und elektrischer Reiz

Durch Adrenalin konnte keine wesentliche reproduzierbare Beeinflussung der elektrischen Reizbarkeit der von uns untersuchten Präparate erzielt werden.

2.2. Adrenalin - Wirkung

Auch unter Blockade zunächst postulierter alpha - Rezeptoren entfaltete Adrenalin nie eine relaxierende Wirkung auf die von uns untersuchten Gefäße.

Es konnte ohne Besetzung der alpha - Rezeptoren durch entsprechende Pharmaka immer nur eine kontrahierende Wirkung erzielt werden.

Tabelle 1 zeigt nun die Mittelwerte und Standardabweichungen der Dosis - Wirkungsbeziehung der Kontraktionsamplituden der von uns untersuchten Gefäße unter Adrenalin.

Dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gefäßen errechnet, eine graphische Gegenüberstellung der dosisabhängigen Ansprechbarkeit erbrachte jedoch unerwartete Ergebnisse:

1. Die Verläufe der Dosiswirkungskurven entsprechen keinen Geraden, sondern weisen deutliche Wirkungsmaxima auf, die für die Venen im Vergleich zu den Arterien im niedrigeren Dosisbereich liegen.

Uterine und ovarielle Arterien zeigen ihr Wirkungsmaximum im Bereich des gleichen Dosisintervalls.

Die jeweiligen Venen liegen im Wirkungsmaximum nur um eine halbe Zehnerpotenz auseinander.

Statistische Auswertung der Adrenalin - Tests

		10^{-8} M	5×10^{-8} M	10^{-7} M	5×10^{-7} M	10^{-6} M	5×10^{-6} M
vas uterinum	Mean	1,8		2,53	3,58	2,2	1,98
	S.Dev.	0,52		2,89	1,93	1,3	1,56
art. uterina	Mean	3,2 *		1,77	2,4	4,8	1,25
	S.Dev.			1,25	1,9	4,8	0,35
vena uterina	Mean	0,9	0,9 *	7,3	1,1 *	4,45	
	S.Dev.	0,14		2,7		1,34	
vas ovaricum	Mean			4,15	3,5 *		
	S.Dev.			3,0			
art. ovarica	Mean	2,1 *	1,87	1,75	2,4 *	5,5 *	
	S.Dev.		0,47	1,06			
vena ovarica	Mean	4,5	9,2 *	4,4		2,6 *	2,0 *
	S.Dev.	4,0		4,2			

Zeichenerklärung: Die mit einem * versehenen Werte repräsentieren nur ein einzelnes Meßergebnis und wurden zur Vervollständigung der Dosis-Wirkungskurven mit angegeben.

Tab. 1: Statistik der Adrenalin-Tests

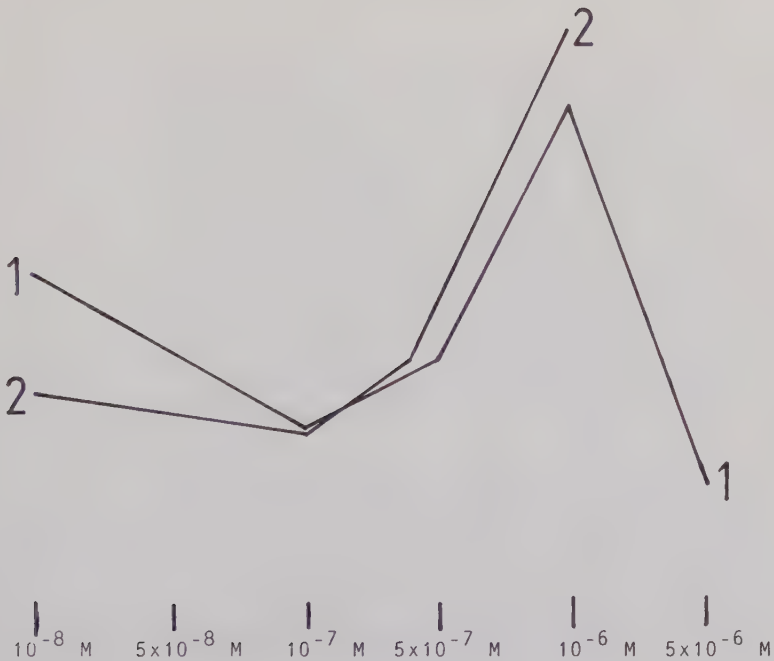


Abb. 18: Dosis-Wirkungsbeziehung von Adrenalin auf
Aa. uterinae (1) und Aa. ovaricae (2)

2. Die Dosiswirkungskurven von Aa. uterinae und Aa. ovaricae verlaufen nahezu parallel, bei nur geringem Abstand zueinander.

3. Die Dosiswirkungskurven von Vv. uterinae und Vv. ovaricae wirken bei sehr ähnlichem Kurvenbild parallelverschoben, wobei die ovariellen Venen bei niedrigerer Dosis einen stärkeren Reizerfolg zeigen.

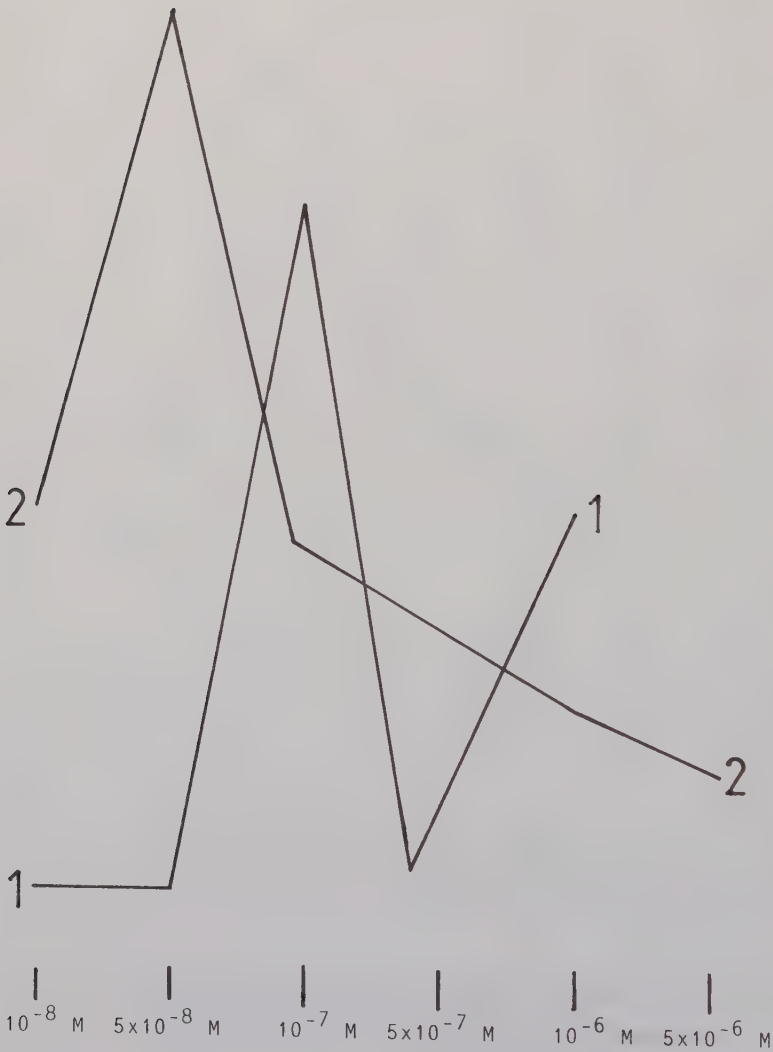


Abb. 19: Dosis-Wirkungsbeziehung des Adrenalins auf
Vv. uterinae (1) und Vv. ovaricae

2.3. Der Alpha-Blocker Phentolamin (Regitin^R)

Die alleinige Gabe von Phentolamin auf die von uns untersuchten Gefäße zeigte keine relaxierende Wirkung. Dies kann als ein möglicher Hinweis dafür angesehen werden, daß die Versuche im Bereich des Grundtonus der Gefäße durchgeführt wurden.

In zwei Fällen konnten wir bei ovariellen Gefäßen eine kontrahierende Wirkung von Phentolamin beobachten. Da dies sowohl im niedrigen Dosisbereich (10^{-8} M) als auch im hohen Dosisbereich (10^{-5} M) erfolgte, scheint es keine dosisabhängige unspezifische Wirkung zu sein.

Das übliche Wechseln der Badelösung zum Auswaschen eines Pharmakons zeigte sich bei Phentolamin als unzureichend. Die Wirkung z.B. von Adrenalin war dabei zunächst noch vermindert, erst mehrmaliger Wechsel der Badelösung ergab die vor Anwendung von Phentolamin gezeigte Reaktionsbereitschaft der Gefäße.

2.3.1. Phentolamin und elektrischer Reiz

Unter Gabe von Phentolamin sinkt die Amplitude des schmalen Rechteckreizes dosisabhängig bis zu 20% des Ausgangsreizerfolges.

2.3.2. Phentolamin und Adrenalin

Die adrenalin-induzierte Kontraktion der Gefäße konnte durch Phentolamin dosisabhängig geblockt werden.

Ob dabei die Phentolamingabe vor oder nach der Gabe des Agonisten Adrenalin erfolgte, war für die Wirkung unerheblich. Dabei erzielte eine zum Adrenalin äquimolare Phentolaminkonzentration eine etwa 80%-ige Blockierung. Wurde die Phentolaminkonzentration um eine halbe Zehnerpotenz höher gewählt als die Adrenalinkonzentration, so konnte eine 100%-ige Blockierung der Adrenalinwirkung erreicht werden. Über die Wirkung von Phentolamin auf die Serotonin- und Histamin - induzierten Gefäßreaktionen wird im Kapitel Gewebshormone berichtet.

2.4. Beta - stimulierende Substanzen

2.4.1. Fenoterol

Der Betastimulator Fenoterol zeigte an den von uns untersuchten Gefäßen keine Wirkung, und zwar in einem Dosisbereich von 10^{-10} M bis 10^{-3} M.

Die einzige jedoch inkonstante Beobachtung unter Fenoterol war eine manchmal festzustellende Verkleinerung der Amplitude der Spontanaktivität bei einer Dosis von 10^{-9} M und 10^{-8} M um ca. 30%, die jedoch nach dem Auswaschen von Fenoterol nicht reversibel war.

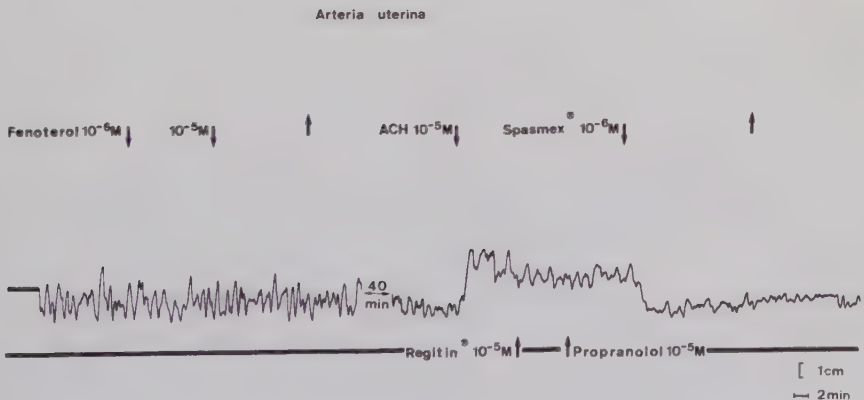


Abb. 20: Fenoterol und spontanaktives Gefäß

2.4.2. Buphenin

Eine vom strukturähnlichen Fenoterol völlig unterschiedliche Wirkung zeigte das ebenfalls betastimulierende Buphenin.

Bei Konzentrationen von 10^{-6} M und 10^{-5} M konnte an den Aa. uterinae und ovaricae eine nach aller pharmakologischen Erwartung unvermutete Kontraktion der Arterien beobachtet werden. Diese war auf die Wirkdauer des Pharmakons beschränkt und konnte durch den Betablocker Propranolol teilweise gesenkt werden. Es zeigte sich dabei, daß die Gabe des Betablockers auf die erfolgte Bupheninkontraktion nur etwa 50% der Wirkung entfaltete, die die Betablockergabe vor der Bupheningabe zeigte. Im zweiten Fall konnte die Bupheninwirkung um bis zu etwa 85% geblockt werden.

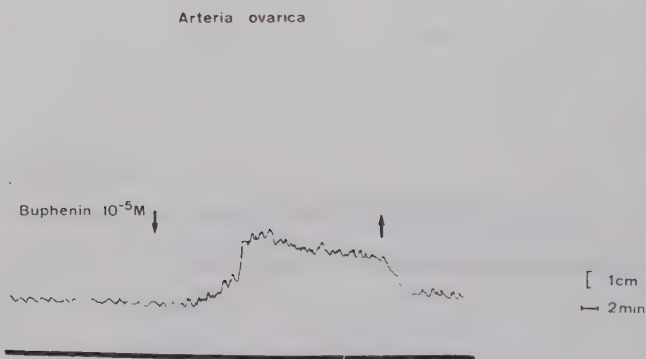


Abb. 21: Buphenininduzierte Kontraktion

Arteria uterina

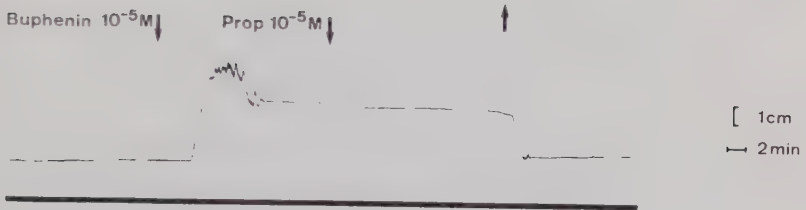


Abb. 22: Bupheninwirkung und Propranolol

Bei dieser auf Arterien beschränkten Bupheninwirkung bestand statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkung auf die ovariellen und uterinen Arterien.

	art. uterina	art. ovarica
Buphenin $10^{-5}M$: Mean	3,0	3,5
S.Dev.	1,15	1,25
nicht signifikant im T - Test		

2.5. Beta - blockierende Substanzen

2.5.1. Propranolol

In Ergänzung zu dieser Darstellung ist die jeweilige Propranololwirkung, wenn gegeben, immer im Zusammenhang mit dem jeweiligen Agonisten beschrieben. Der besseren Übersichtlichkeit halber wird davon nur in bezug auf die Wirkung auf Adrenalin abgewichen. Diese wird nachfolgend beschrieben.

Propranolol zeigt im Konzentrationsbereich von 10^{-8} M bis 10^{-5} M keine Eigenwirkung auf die Gefäße. Erstaunlich war die Wirkung von Propranolol auf adrenalininduzierte Kontraktionen. Der agonistischen Adrenalin-konzentration äquimolare Propranololkonzentrationen zeigten keine Wirkung. Auch eine um eine Zehnerpotenz höhere Propranololkonzentration brachte keinen Erfolg.

Aber eineinhalb Zehnerpotenzen höhere Betablocker-konzentrationen zeigten meßbare Ergebnisse in Form von minimalen (kleiner 5% des Kontraktionserfolges) Relaxierungen.

Wurde jedoch die gleiche Propranololgabe vor der Adrenalingabe appliziert, so stieg der Wirkerfolg auf etwa 20% der zuvor gemessenen adrenalininduzierten Kontraktion. Nach dem Auswaschen von Propranolol war dann jeweils die zuvor erreichbare Adrenalin-kontraktion wieder erzielbar.

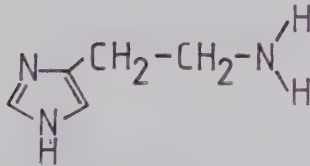
II. Zu den Gewebshormonen Histamin und Serotonin

Neben den beiden schon besprochenen biogenen Aminen Adrenalin und Noradrenalin sind vor allem noch Histamin und Serotonin in der Pharmakologie von Bedeutung.

Trotz des weitgehend unterschiedlichen Wirkungsspektrums der beiden Stoffe sollen sie wegen ihrer Strukturähnlichkeit in einem Kapitel besprochen werden, zusammen mit Vertretern ihrer jeweiligen Antagonisten.

1. H i s t a m i n

Der Name Histamin stammt von dem griechischen Wort für Gewebe -histos- ab und trägt damit der Tatsache Rechnung, daß alle menschlichen Gewebe Histaminspiegel aufweisen, wenn auch in unterschiedlicher Höhe.



Histamin

Abb.23 : Strukturformel Histamin

Bereits 1911 unterzogen DALE und LAIDLAW (22) Histamin gründlicher pharmakologischer Studien. Sie postulierten bereits damals, daß anaphylaktische Reaktionen des Organismus durch das beta-Imidazol-äthylamin (Histamin) vermittelt würden.

Vergleichsweise spät erkannte man dann, daß in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Histamin - Rezeptoren vorhanden sein müssen.

Die histaminergen Rezeptoren teilen sich in zumindest zwei Unterklassen, die H_1 - Rezeptoren, beschrieben von ASH und SCHILD 1966 (7) und die H_2 - Rezeptoren, die 1972 von Black et al. beschrieben wurden.

Die Histaminwirkung besteht u.a. in einer entweder kontrahierenden oder dilatierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur. Dies wird entweder über H_1 - oder H_2 - Rezeptoren vermittelt. Die extrem gefäßerweiternde Wirkung auf Arteriolen und Venolen wird durch H_1 - und H_2 - Rezeptorwirkung zusammen bewirkt und kann nur durch blockierende Substanzen beider Rezeptortypen aufgehoben werden.

Größere Arterien und Venen werden durch Histaminwirkung kontrahiert. (SHARPEY-SCHAFER und GINSBURG. 63).

Bei verschiedenen Tierarten führt Histamin zu einer Uteruskontraktion, bei anderen zu einer Uterusdilatation, beim Menschen scheint keine nennenswerte Wirkung von Histamin auf den Uterus vorzuliegen.

Auf zellulärer Ebene scheint die Stimulation von H_2 - Rezeptoren zu einer Vermehrung des c-AMP's zu führen und die Histaminwirkung damit der betaadrenergen Wirkung ähnlich zu sein, zumindest durch die Freisetzung des gleichen "second - messenger's".

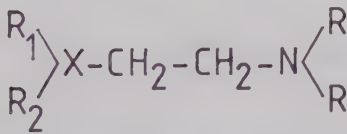
H₁ - Rezeptorstimulation führt zu einem verstärkten Calcium Einstrom in die Zelle. Sie ist somit der alpha₁ - adrenergen Wirkung ähnlich und scheint für muskelkontrahierende Erscheinungen verantwortlich.

2. Antihistaminika

Entsprechend der dargestellten Histaminrezeptoren zerfallen die Antihistaminika in zwei Klassen: H₁ - und H₂ - Rezeptorenblocker.

Da für die von uns untersuchten Gefäße eine H₂-Wirkung nicht zu erwarten ist, verwendeten wir einen H₁ - Rezeptorenblocker.

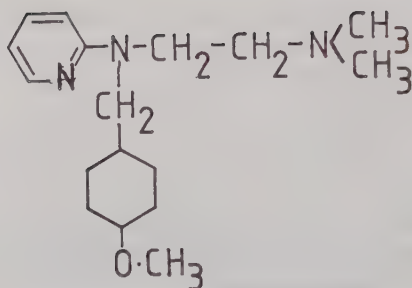
Allen H₁-Antihistaminika ist folgende Grundstruktur eigen:



H₁-Antihistaminika

Abb. 24: Grundgerüst der H₁ - Antihistaminika

Bei dem von uns verwandten Pyridinabkömmling handelt es sich um eine kristalline Substanz mit Basencharakter und der damit verbundenen Wasserlöslichkeit, die ausschlaggebend für die Anwendung in unseren Versuchen war. Das Präparat wurde von der Firma BAYER unter dem Namen Neobridal^R vertrieben.



N-Dimethyl-aminoethyl - N-p -
methoxybenzyl - L-aminopyridin
= Neobridal[®]

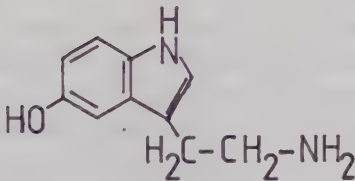
Abb. 25: Strukturformel Neobridal^R

Diese Substanz ist eines der wirksamsten Antihistaminika und wurde von BOVET et al. (12) 1944 erstmals beschrieben.

BOVET (13) war es auch gewesen, der ganz allgemein die antihistaminerge Wirkung bestimmter Substanzen 1937 im Tierversuch erstmals beschrieben hatte.

3. Serotonin

Bereits früh war eine gefäßverengende Substanz bekannt, die mit einer Vielfalt von Namen versehen wurde, u.a. nannte man sie Vasotonin.
Erst 1948 gelang es RAPPORT (58) et al., aus dem Serum diesen Stoff in kristalliner Form zu isolieren. und sie nannten ihn Serotonin.



Serotonin

Abb. 26: Strukturformel Serotonin

1949 erkannte RAPPORT(59), daß der aktive Bestandteil des Serotonins mit dem 5 - Hydroxytryptamin identisch war, das 1951 von HAMLIN und FISCHER (35) synthetisch hergestellt wurde und alle Eigenschaften des natürlich vorkommenden Serotonins aufwies.

Zunächst beschränkte sich das Interesse weitgehend auf 5 - Hydroxytryptamin (5-HT) als Neurotransmitter, bis festgestellt wurde, daß die Droge LSD nicht nur Strukturähnlichkeiten mit dem 5 - HT besaß, sondern auch dessen Wirkung auf glatte Muskulatur antagonisierte (GADDUM. 30).

Ähnlich dem Histamin ist das Vorkommen des Serotonins äußerst vielfältig. So kommt es in Früchten wie Pflaumen, Bananen oder Ananas genauso vor wie im menschlichen ZNS und vielen anderen Geweben.

Die Wirkung von Serotonin auf die Gefäße hängt von verschiedenen Faktoren wie der applizierten Dosis, dem vorhandenen Gefäßtonus und der Art des Gefäßes ab.

Der klassische Gefäßeffekt des Serotonins ist jedoch die Vasokonstriktion, die ja auch zur Namensgebung geführt hat.

Die Reagibilität der Placentar- und Uterusgefäße auf Serotonin kann eine mögliche Ursache für einen Abort darstellen. Der hohe Serotoninspiegel in der Placenta und im graviden Uterus spielt möglicherweise eine Rolle im Rahmen der Prä-Eklampsie und Eklampsie.

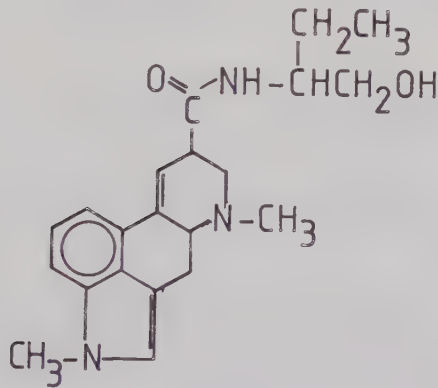
Bei allen Serotoninwirkungen sind verschiedene Wirkmechanismen beteiligt:

1. Eine direkte Wirkung auf glatte Muskelzellen über Serotoninrezeptoren.
2. Die serotoninvermittelte Ausschüttung von Noradrenalin (FILLION et al.. 27).
3. Die Beeinflussung der ganglionären Übertragung.

Dieses komplexe Wirkungsmuster macht verständlich, daß immer noch keine sichere Aussage über die Anteile von einzelnen Abläufen der Serotoninwirkung möglich ist, obwohl einzelne Komponenten gut verstanden werden und z.B. eine selektive Blockierung von 5-HT-Rezeptoren möglich ist.

4. Serotoninantagonisten

Einer der potentesten Serotoninantagonisten ist Methysergid. Es zählt zur Gruppe der 5-HT-Rezeptorenblocker und hemmt kompetitiv die Serotoninwirkung auf alle glattemuskulären Gewebe.



Methysergid

Abb. 27: Strukturformel Methysergid

Im Gegensatz zum strukturähnlichen LSD hat Methysergid nahezu keine zentralnervöse Wirkung. Wegen seiner Ähnlichkeit zu den Ergotaminen besitzt es eine geringe gefäßverengende Eigenwirkung, sowie eine leichte wehenfördernde Wirkung.

Die Hauptanwendung von Methysergid in der Klinik besteht in der Prophylaxe von vasospastischen Kopfschmerzen, sowie in der Behandlung des Horton-Syndroms.

Bei Karzinoid-Patienten können die auftretenden Diarrhoen sowie die Malabsorption mit Methysergid gebessert werden.

Man hat unter Methysergid bei Langzeitanwendung als Nebenwirkung fibrotische Veränderungen an verschiedenen Gefäßen, dem Retroperitoneum, dem Herzen und der Pleura gesehen, die auch nach Absetzen des Medikamentes nicht immer rückbildungsfähig waren.

5. Versuchsergebnisse

5.1. Histaminwirkung

Histamin zeigte bei allen untersuchten Arterien eine gefäßverengende Wirkung mit einem deutlichen Wirkungsmaximum bei 10^{-6} M.

Dabei zeigte sich eine schlechte Reproduzierbarkeit der Versuche, wobei immer der folgende Versuch eine deutlich geringere Ansprechbarkeit zeigte als der vorhergegangene. Das Verhältnis in den Testergebnissen beträgt dabei etwa 3 : 1. Dies scheint einer Tachyphylaxie zu entsprechen, die während der unter unseren Bedingungen möglichen Versuchsdauer nicht reversibel war.

Bei Venen fanden wir ein divergierendes Ergebnis. Insbesondere im niedrigen Dosisbereich kleiner 10^{-7} M zeigte sich vereinzelt eine Gefäßerweiterung auf Histamin. Leider war auch hier bei Testwiederholung mit höheren Konzentrationen kein auswertbares Ergebnis mehr erzielbar. Überwiegend scheint aber bei hohen Konzentrationen, größer 10^{-6} M, auch bei Venen nur eine Vasokonstriktion vorzukommen.

5.2. Antihistaminerge Substanzen

5.2.1. Neobridal^R

Zum Histaminreiz äquimolare Neobridalkonzentrationen bewirken eine ca. 40%-ige Blockierung des Histamin-effekts. Dabei zeigte sich ein einheitliches Verhalten bei allen von uns untersuchten Gefäßen.

Eine Besonderheit fand sich bei der Anwendung von Neobridal mit oder ohne vorhergegangene Histaminwirkung. Es kam dabei zu einer reproduzierbaren und reversiblen Vasokonstriktion, die bei den Venen bei weitem deutlicher ausfiel als bei Arterien.

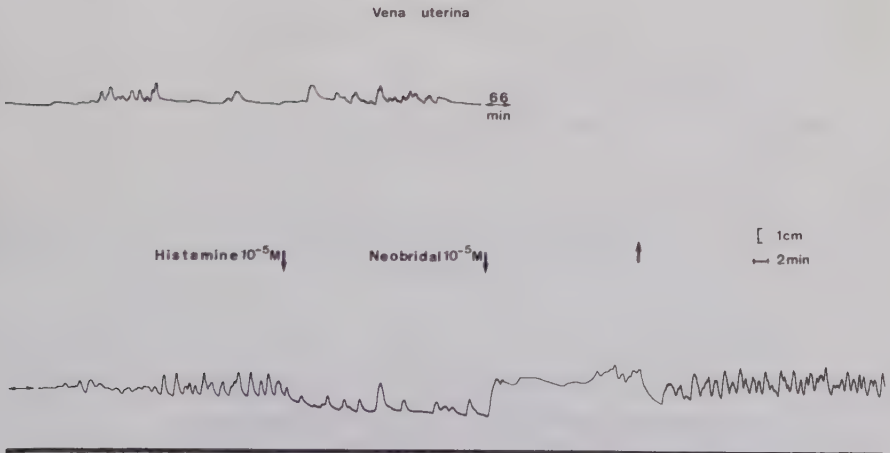


Abb. 28: Neobridalinduzierte Vasokonstriktion

5.2.2. Phentolamin

Erstaunlicherweise wurde die Histaminwirkung nicht nur durch den H_1 - Rezeptorenblocker Neobridal^R, sondern auch durch den Alpharezeptorenblocker Phentolamin negativ beeinflusst.

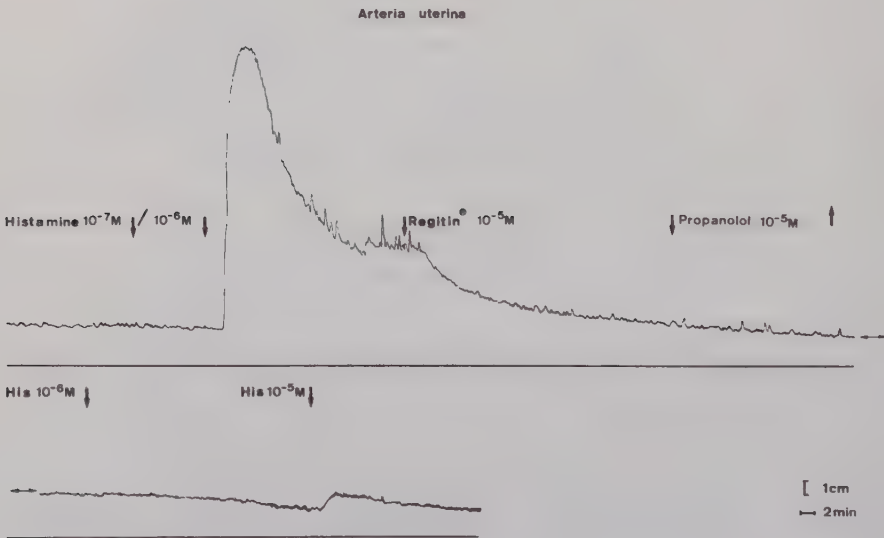


Abb. 29: Phentolaminwirkung (Regitin^R) auf Histamin

Die dabei erzielte Blockierung zeigte sehr unterschiedliche Ausmaße. Sie divergierte bei gleicher agonistischer Histaminkonzentration bei den Arterien von 1% bis zu 61%, bei den Venen sogar bis zu 77%.

Dabei war die Phentolaminwirkung, wie bereits zuvor beschrieben, nur durch mehrmaliges Wiederholen des Auswaschvorgangs reversibel.

5.2.3. Weitere Substanzen

Andere potentiell als Histaminantagonisten geltende Substanzen wie z.B. Propranolol zeigten keine Wirkung.

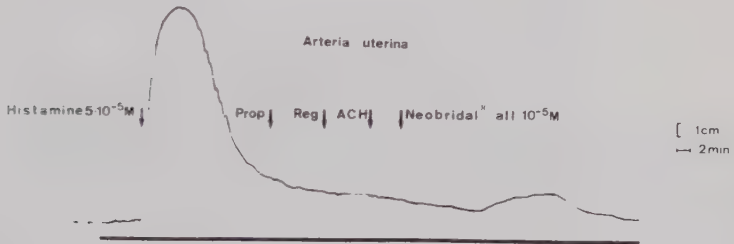


Abb. 30 Potentielle Histaminantagonisten

5.3. Serotoninwirkung

Unter Serotonin konnten ausschließlich Vasokonstriktionen festgestellt werden. Dabei war die Ansprechbarkeit aller Gefäße bereits im niedrigen Dosisbereich gegeben, mit einer auffälligen Sensitivität der venae uterinae gegen Serotonin.

Die beim Histamin festgestellte Tachyphylaxie konnte in unseren Versuchen für Serotonin nicht nachgewiesen werden.

Ähnlich dem Histamin fiel auch beim Serotonin die

Schwankungsbreite der Versuchsergebnisse beim gleichen Gefäßtyp und gleicher Serotoninkonzentration auf. Dies führte beim Versuch einer statistischen Auswertung teilweise zu dem Ergebnis, daß der Mittelwert kleiner als die Standardabweichung ist. Jedoch kann aus den Ergebnissen der deutliche Trend abgelesen werden, daß im Mittel erst um zwei Zehnerpotenzen höhere Serotoninkonzentrationen die gleiche Wirkung an den Arterien entfalten wie die entsprechend niedrigeren an den Venen.

Unter der Serotoninwirkung kommt es, wie schon beim Histamin im Kontraktionsbuckel, entweder zur Verstärkung einer schon vorhandenen Spontanaktivität oder erst zum Einsetzen einer spontanaktivitätsähnlichen phasischen Aktivität (siehe Adrenalin). Beide Effekte sind ausschließlich auf die Wirkdauer des Serotonins beschränkt.

5.3.1. Serotonin und elektrischer Reiz

Unter Serotoningabe ist die Reizantwort auf den schmalen Rechteckreiz mit 0.3 ms und 10 Hz bzw. 100 Hz deutlich dosisabhängig gesteigert. Dieser Effekt unterliegt ebenfalls der blockierenden Wirkung des Phentolamins.

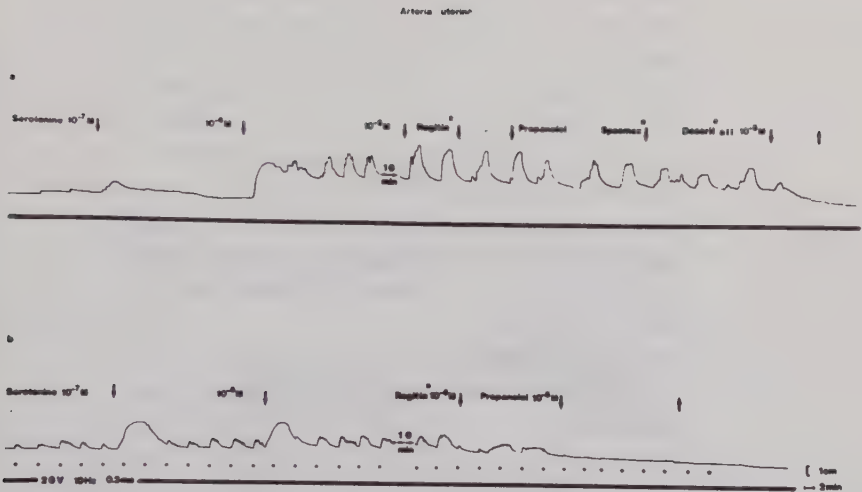


Abb. 31: Serotoninwirkung auf den elektrischen Reiz

5.4. Serotoninantagonisten

5.4.1. Methysergid

Die Wirkung von Methysergid wurde nur an Aa. und Vv. uterinae untersucht. Ein Wirkungsunterschied an den verschiedenen Gefäßen zeigte sich nicht. Methysergid zeigte auch keine Eigenwirkung auf die untersuchten Präparate.

Jedoch erscheint die anzunehmende Rezeptoraffinität sehr hoch, da die Auswaschbarkeit von Methysergid

gering ist. In Zusammenhang mit anderen kontrahierenden Pharmaka zeigte Methysergid keine Wirkung. Die serotonininduzierte Kontraktion läßt sich von Methysergid vollständig blocken, allerdings ist dazu eine sehr hohe Methysergidkonzentration notwendig. Mit zum Serotonin äquimolaren Konzentrationen ist nur eine leichte Blockung zu erzielen, die 25% der agonistischen Wirkung nicht übersteigt.

Erst mit um zwei Zehnerpotenzen höheren Methysergidkonzentrationen, als der jeweiligen Serotoninkonzentration läßt sich eine nahezu vollständige (95 %) Blockung erzielen.

Dabei wird im gleichen Umfang der Serotoninwirkung auch die durch diese induzierte Spontanaktivität blockiert.

Von einer Methysergidkonzentration von $10^{-4}M$ an wird jegliche Spontanaktivität, also auch die dem jeweiligen Gefäß eigene und von Pharmaka unabhängige, blockiert.

5.4.2. Phentolaminwirkung

Wie schon beim Histamin beschrieben, entfaltet Phentolamin auch auf die serotonininduzierte Kontraktion eine blockierende Wirkung.

Zwischen der Wirkung auf Venen und auf Arterien besteht dabei ein deutlicher Wirkungsunterschied.

Während die Serotoninwirkung bei Arterien deutlich geringer ist als bei Venen, verhält sich die jeweilige blockierende Wirkung des Phentolamins gerade umgekehrt.

So konnte man bei den Arterien mit einer zur Serotoninkonzentration äquimolaren Phentolaminkonzentration eine 100%-ige Blockierung erzielen, bei den Venen jedoch selbst mit einer um zwei Zehnerpotenzen

höheren Phentolaminkonzentration teilweise keine antagonistische Wirkung, maximal aber nur eine Blockung um 33 % erreichen.

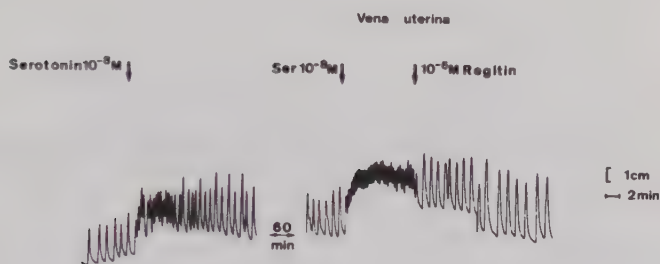


Abb.32: Serotoninblockung durch Phentolamin bei Venen

Mitentscheidend war dabei, ob die Phentolamingabe vor oder nach der Serotoningabe erfolgte. Wieder einmal zeigte sich, daß die Gabe des Antagonisten vor der Gabe des Agonisten eine stärker blockierende Wirkung nach sich zog, als die umgekehrte Reihenfolge.

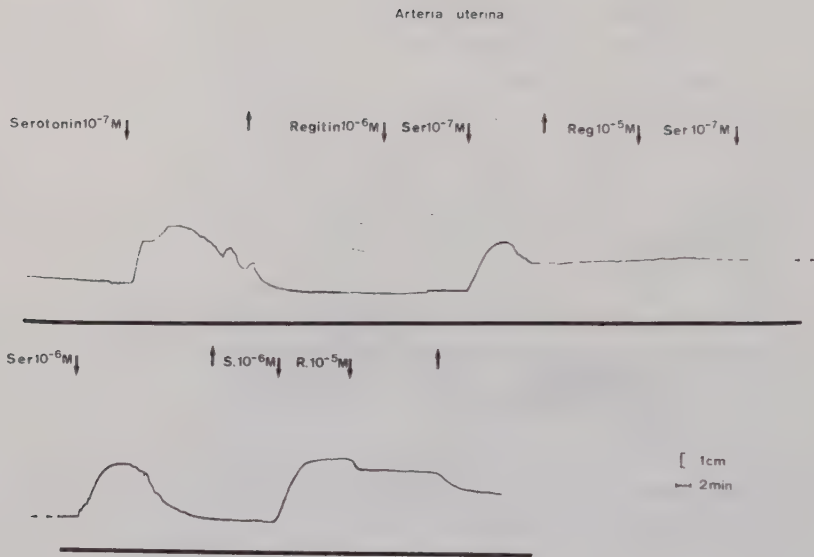


Abb. 33: Phentolaminwirkung vor und nach der Serotoningabe

5.4.3. Propranolol und andere Substanzen

Soweit durch Methysergid noch keine vollständige Blockung erreicht wurde, konnte durch Propranolol dosisabhängig bis zu 20 % des verbleibenden serotonininduzierten Kontraktionserfolges geblockt werden. Eine stärkere Blockierung war dann aber auch mit höheren Dosen nicht erzielbar.

Außer Phentolamin und Propranolol zeigten andere Pharmaka unserer Versuchsreihen keine Wirkung.

III Zum cholinergen System

1. Wie schon beim adrenergen System entsteht zunächst bei der Durchsicht der bekannten pharmako-physiologischen Zusammenhänge über den Parasympathikus, seine Agonisten und Hemmstoffe der Eindruck, es handle sich um das Ineinandergreifen von derart komplexen Wirkungsmechanismen, ausgehend von den Wirkungen am Zentralnervensystem, über spinale und periphere Neurone, daß eine Interpretation von Versuchsergebnissen an der Unübersichtlichkeit der Wirkungskomponenten scheitern müsse.

Der von uns gewählte Versuchsaufbau erwies sich dabei als besonders nützlich, reduziert er doch die notwendigen Betrachtungen auf einen aus seinem Gewebs- und Nervenverbund gelösten Streifen glatter Muskulatur und die direkte Wirkung cholinergere Modells-substanzen darauf.

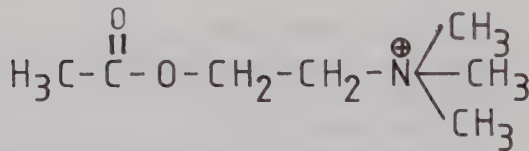
Da die übersehene Literatur der cholinergen Wirkung auf Gefäße vergleichsweise wenig Platz einräumt, insbesondere wenn es um menschliche Gefäße geht, erscheint eine vom überschaubaren Detail aufbauende Betrachtungsweise zum besseren Verstehen des Gesamtmechanismus notwendig.

1.1. Parasympathomimetica

Bereits kurz nach der Jahrhundertwende veröffentlichte DALE (21) seine Beobachtungen, daß die Wirkung des Acetylcholins durch Nikotin und Muskarin jeweils unterschiedlich imitiert werden konnte. Er folgerte daraus seine Theorie, daß Acetylcholin über sowohl nikotinartige als auch muscarinartige Rezeptoren wirkt.

Seither werden alle cholinerg-stimulierenden Substanzen aufgrund ihrer Wirkungsweise in nikotinartig oder muscarinartig unterschieden. Damit kann jedoch keine erschöpfende Aussage über die Wirkungen von Muskarin und Nikotin verbunden sein.

Die unterschiedliche Wirkung von Acetylcholin auf die beiden Rezeptoren wird mit verschiedenen Bindungsstellen erklärt. Mit den muskarinergen Rezeptoren reagiert die quartäre Ammoniumgruppe des Acetylcholins. mit den nikotinartigen Rezeptoren dagegen der nukleophile Sauerstoff der veresterten Carboxylgruppe in Form einer Wasserstoffbindung (BEERS und REICH. 9; CHOTHIA. 17).



Acetylcholin

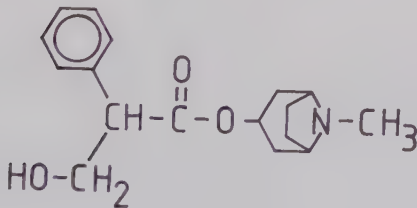
Abb.34: Strukturformel des Acetylcholins mit seinen Rezeptorbindungsstellen

Das ausschließliche Vorkommen muskarinartiger Rezeptoren an der glatten Muskulatur und nikotinartiger Rezeptoren an der quergestreiften kann durch Hemmung der für die jeweilige Muskulatur typischen Kontraktionsform (schnell und kurz versus langsam und lang) bei Gabe von Rezeptorblockern in Anwesenheit von Acetylcholin demonstriert werden.

1.2. Parasympathicolytica

Obwohl innerhalb der beiden Rezeptortypen weitere Unterklassen vorzukommen scheinen (BURGEN und SPERO, 1968), gibt es für sie jeweils eine Substanz, die man als typischen Rezeptorenblocker bezeichnen kann. Die nikotinartigen Rezeptoren werden von Curare, die muskarinartigen von Atropin blockiert. Alle anderen in der Natur vorkommenden oder synthetischen Substanzen sind funktionell einem der beiden Stoffe unterzuordnen.

1.2.1. Die wohl am besten bekannte Substanz zur Blockade von muskarinartigen Rezeptoren ist das Atropin. Andere mit dem Atropin verwandte Belladonnaalkaloide oder synthetische Substanzen zeigen meist eine weniger ausgeprägte Wirkung.



Atropin

Abb.35: Strukturformel Atropin

1.2.2. Azoniaspiro

Der Wunsch, durch synthetische Parasympatholytica eine größere therapeutische Breite oder eine bessere Organspezifität zu erreichen, hat sich nur bedingt erfüllt.

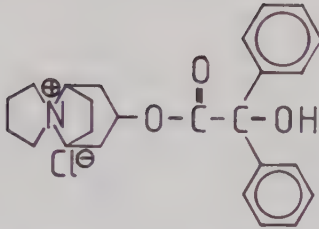
Ausgehend von der Tatsache, daß quartäre Ammoniumverbindungen eine hohe Affinität zu vegetativen Ganglien besitzen und dort synaptische Erregungsübertragungen hemmen können, wurden durch Methylierung und weitere synthetische Substitution entsprechende Verbindungen hergestellt.

Diese Substanzen besitzen nun ganglionär hemmende sowie parasympatholytische Eigenschaften.

Dies hat den durchaus erwünschten additiven Effekt der Dämpfung des parasympathischen Tonus und der Beseitigung parasympathisch bedingter Spasmen an der glatten Muskulatur.

Ein wesentlicher Vorteil gegenüber dem Atropin besteht in der fehlenden Fähigkeit dieser Verbindungen, wegen geringer Lipidlöslichkeit die Blut-Hirnschranke zu überwinden und so zentralnervöse Wirkungen zu entfalten.

Wir wählten für unsere Versuche ein Derivat des Trospiumchlorids, das klinisch häufig angewendet wird und oral gegeben nur ungenügend resorbiert wird. Wegen seiner guten Wasserlöslichkeit war es für unsere Versuche gut geeignet.



Azoniaspiro=Spasmex[®]

Abb.36: Strukturformel Trosipiumchlorid

2. Versuchsergebnisse

2.1. Parasympathicomimetica

2.1.1. Acetylcholin

In der von uns übersehenen Literatur wird als parasympathicomimetische Modellsubstanz immer Acetylcholin verwendet. In vergleichbaren Studien an isolierten Gefäßstreifen entfaltet Acetylcholin entweder eine relaxierende Wirkung (NYGUYEN. 53. Rinderfacialarterie) oder bleibt wirkungslos (DYER-GOUGH. 24. 32) menschliche Uteringefäße).

Um so erstaunter waren wir, als wir mit unserer Versuchsanordnung reproduzierbar eine vasokonstriktorische Wirkung von Acetylcholin auf Uteringefäße und

Vv. ovaricae feststellten.

In keinem Fall sahen wir auf Acetylcholin eine relaxierende Wirkung. Jedoch zeigten die unterschiedlichen Gefäßtypen verschieden häufig keine Ansprechbarkeit auf Acetylcholin.

Eine Ausnahme bildeten nur die ovariellen Arterien, die in keinem Fall auf Acetylcholin reagierten.

	Kontraktions- häufigkeit
Aa. uterinae	69 %
Vv. uterinae	66 %
Aa. ovaricae	0 %
Vv. ovaricae	60 %

Tab. 2: Kontraktionserfolg mit Acetylcholin in Prozenten der jeweils untersuchten Gefäßtypen

Die Häufigkeit der Ansprechbarkeit nimmt unter höheren Acetylcholinkonzentrationen zu, sie ist maximal bei einer Acetylcholinkonzentration um $10^{-5}M$.

Die statistische Aufarbeitung der Kontraktionsamplituden mittels T-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied auf dem 5% - Niveau, zwischen dem Kontraktionsverhalten der Aa. uterinae und der Vv. uterinae.

Auffällig ist außerdem das wesentlich homogenere Verhalten der arteriellen Gefäße im Vergleich mit den venösen, das seinen Ausdruck in den deutlich niedrigeren Werten für die Standardabweichung hat.

		$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$
Aa. uterinae	Mean	1,3	0,7*	1,1*
	S.Dev.	0,42	0,12	0,76
Vv. uterinae	Mean	-	1,67*	2,9*
	S.Dev.	-	2,19	4,03
Vv. ovaricae	Mean	-	1,35	1,35
	S.Dev.	-	0,21	0,49

Tab. 3: Statistische Auswertung der Kontraktionsamplituden unter Acetylcholin in cm
(die mit * gekennzeichneten Werte unterscheiden sich statistisch signifikant im T-Test für unverbundene Stichproben)

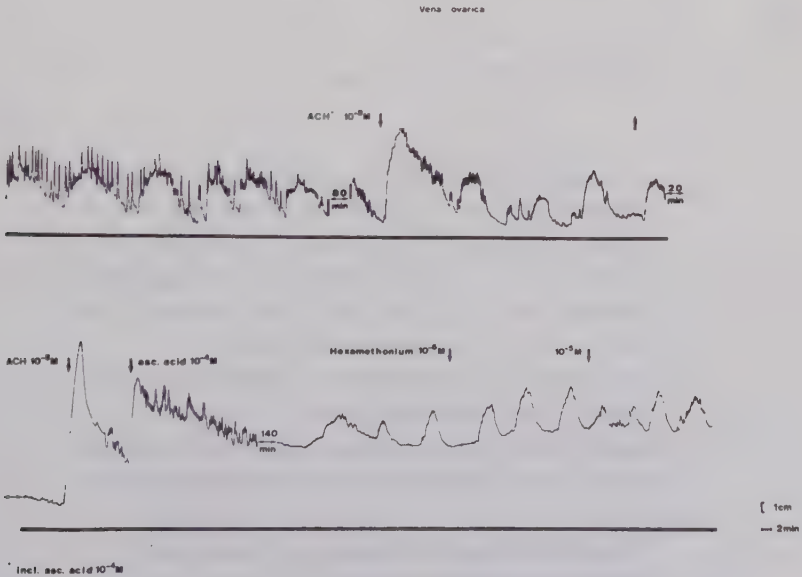


Abb.37: Kontraktionserfolg unter Acetylcholin in niedriger Dosis bei einer vena ovarica

2.2. Parasympatholytica

2.2.1. Atropin

Bei den uterinen Arterien konnte unter Atropin bei steigender Konzentration eine linear dosisabhängige Blockierung des Kontraktionserfolges durch Acetylcholin beobachtet werden, die bei zum Agonisten äquimolarer Konzentration 100 % erreichte.

Die Venen reagierten zwar im niedrigen Dosisbereich stärker auf Atropin als die Arterien, aber auch bei überschüssiger Atropingabe konnte keine über 95 % hinausgehende Blockierung erreicht werden.

In diesem Verhalten unterschieden sich die Venen ovariellen und uterinen Ursprungs nicht.

2.2.1.1. Atropin und elektrischer Reiz

Eine auffällige Reaktion konnten wir bei uterinen Gefäßen beobachten, die mit einer Impulsdauer von 40 ms gereizt wurden. Es kam bei diesen nach der Gabe von Atropin zu einer Kontraktion, die zunächst überschießend, sich dann auf einem bestimmten Niveau für die Dauer der Atropinwirkung hielt.

Während der Atropinwirkung war dann auch die Reizantwort um ca. 25 % gesteigert.

Bei nicht elektrisch gereizten Gefäßstreifen konnte unter Atropin keine Tonussteigerung beobachtet werden.

Diese Reaktion war reproduzierbar, zeigte jedoch eine gewisse Tachyphylaxie.

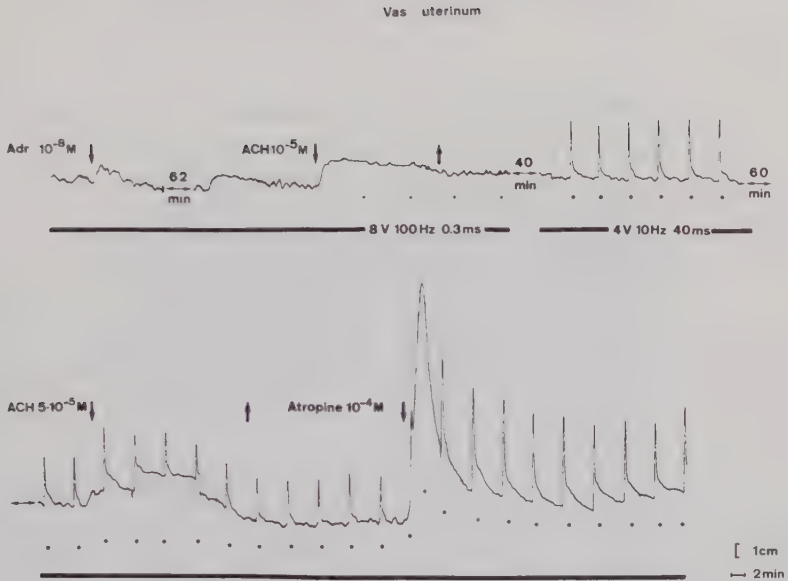


Abb.38: Atropinwirkung auf den elektrischen Reiz

2.2.2. Azoniaspiro (Spasmex^R)

Die Wirkung von Spasmex auf die uterinen Arterien zeigt ebenfalls einen linearen Dosis-Wirkungsverlauf, jedoch erreicht diese Substanz bereits in einem Dosisbereich, der eine halbe bis ganze Zehnerpotenz unter dem des Agonisten Acetylcholin liegt. seine maximale Wirkung mit 100 %-iger Blockierung. Auch bei den Venen ist eine stärkere Wirksamkeit als beim Atropin bereits im niedrigen Dosisbereich festzustellen, jedoch wird auch durch Azoniaspiro keine

Vollwirksamkeit erreicht. auch hier wird eine Blockierung von 95% nicht überschritten.

2.2.3. Andere Substanzen

Substanzen aus anderen Gruppen wie z.B. dem adrenergen System oder den Gewebshormonen. zeigten keine reproduzierbare blockierende Wirkung auf die Acetylcholin - induzierte Vasokonstriktion. Eine adrenerge Komponente der Acetylcholinwirkung konnte zumindest durch den Einsatz entsprechender adrenerger Blocker nicht nachgewiesen werden.

IV. Zu den weiblichen Sexualhormonen Östriol und Progesteron

Unter dem Begriff weibliche Sexualhormone faßt man die Gruppe der Östrogene und die der Gestagene zusammen. Nahezu alle biologischen Effekte dieser Hormone sind nicht auf die Wirkung eines Stoffs aus einer der beiden Gruppen zurückzuführen, sondern hängen

1. von dem Östrogen - Gestagen - Verhältnis und
2. von der zeitlichen Sequenz des Zusammenwirkens ab.

1. Östrogene

Physiologischerweise kommen nur drei verschiedene Östrogene vor:

1. Das in den Ovarien gebildete Östradiol, das das wirksamste natürlich vorkommende Östrogen darstellt.
2. Das in der Leber durch Oxidation des Östradiols gebildete Östron, sowie
3. das ebenfalls in der Leber aus dem Östron durch Hydrierung gebildete Östriol (RYAN und ENGEL, 61).

Alle natürlich vorkommenden Östrogene sind wasserlöslich.

Erfolgsorgane für Östrogene sind das gesamte innere und äußere Genitale der Frau, die Mammæ und die Knochen.

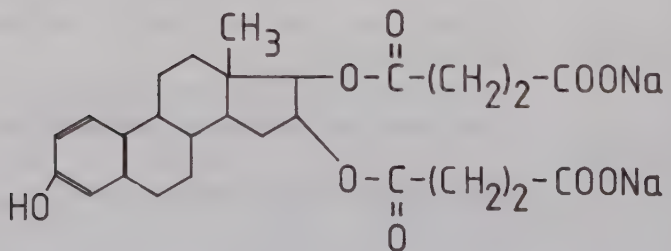
Östrogene haben Einfluß auf die Wasserretention im Gewebe, sie führen zu einer Dilatation der kleinen Kapillaren und senken den kapillären Blutdruck. Der vasoprotektive Effekt der Östrogene führte zu

einer randomisierten Doppelblindstudie an 8341 Postinfarktpatienten in den USA (Coronary Drug Project Research Group, 20 a+b), die zum Ziel hatte, einen möglichen Einfluß des Östrogens auf die Reinfarkthäufigkeit nachzuweisen.

Nachdem JAKOBSON (39), ein Absinken des Östrogenspiegels als Ursache spontaner Blutungen ohne Trauma und Fehlen von Gerinnungsfaktoren postuliert hatte, konnten zahlreiche Untersucher die hämostatische Wirkung der Östrogene nachweisen.

So zeigten SAILER und PAILER (62), daß die hämostatische Sofortwirkung des von ihnen untersuchten Östriols nicht durch eine Veränderung der Gerinnungsfaktoren zu erklären ist. Sie nahmen eine direkte Gefäßwirkung an.

Dies veranlaßte uns, das endometriumunwirksame Östriol in Form des Oestriol - di - hemisuccinat - Natriums (ORGASTYPTIN^R) auf seine Gefäßwirkung zu untersuchen.



Oestriol-di-hemisuccinat Na =
ORGASTYPTIN[®]

Abb. 39: Strukturformel des ORGASTYPTIN^R

2. Gestagene

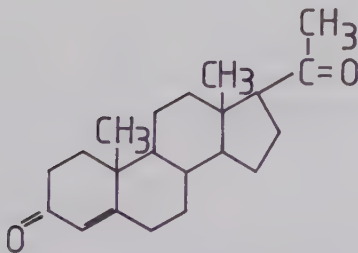
Die Gestagene stellen eine strukturell inhomogene Stoffklasse dar, die teils nur gleiche Eigenschaften wie das physiologisch vorkommende Gelbkörperhormon Progesteron haben.

Im Corpus luteum des Ovars werden Progesteron sowie 20-alpha- und 20-beta-Hydroxyprogesteron gebildet.

Allen Progesteronen ist eine schlechte Wasserlöslichkeit eigen, die in unseren Versuchen den Einsatz eines Lösungsvermittlers notwendig machte.

Wir entschieden uns für Äthanol, das in Promillekonzentrationen durchaus im Blut vorkommt.

Erfolgsorgane des Progesterons sind das Endometrium und die Brustdrüse. Die große Gruppe der synthetischen Gestagene spielt eine entscheidende Rolle bei den oralen Antikonceptiva sowie bei der Behandlung verschiedenster Störungen der Uterusfunktion.



Progesteron

Abb. 40: Strukturformel des Progesterons

- 2.1. Bei dem von uns verwendeten Progesteron konnten wir bereits beim Herrichten der für die Versuche vorgesehenen Stammlösung eine auffällige Wahrnehmung machen.
- Das kleinkristallin vorliegende Progesteron löste sich, bereits makroskopisch sichtbar, nur unzureichend.
- Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Empfehlung von DANS - LAX, Progesteron in Äthanol zu lösen.

Daraus folgt aber, daß wir nicht nur die Wirkung des Progesterons betrachten können, sondern uns mit der Alkoholwirkung als "Nebenwirkung" befassen müssen.

Eine mögliche Äthanolwirkung kann bei unserem Versuchsaufbau als direkte Zellwirkung an den Präparaten deutlich werden oder als Wirkung auf noch vorhandene Elemente peripherer Nerven imponieren.

An der Zelle wird unter Äthanoleinfluß das Protoplasma entwässert, und dessen Eiweißstoffe werden gefällt.

Im peripheren Nerven blockt Äthanol die Leitfähigkeit indem die maximal möglichen Werte des Natrium- und Kaliumflusses herabgesetzt werden (ARMSTRONG und BINSTOCK, 6; ISRAEL et al., 38).

3. Ergebnisse

3.1. Östriolwirkung

Unter der Einwirkung von Östriol auf die von uns untersuchten Gefäße kommt es zu einer reproduzierbaren, dosisabhängigen und reversiblen Senkung des

Gefäßtonus. Zwischen den verschiedenen von uns untersuchten Gefäßtypen besteht in diesem Verhalten kein Unterschied.



Abb.41: Tonussenkung unter Einwirkung von Östriol am Beispiel einer Vena ovarica

Das Verhalten der beiden unterschiedlichen Typen der beschriebenen Spontanaktivität ist unter der Einwirkung von Östriol identisch.

Sowohl Frequenz und Amplitude der Spontankontraktionen nehmen ab. Auch diese Reaktion erscheint voll reversibel und bei allen untersuchten Gefäßtypen die gleiche zu sein.

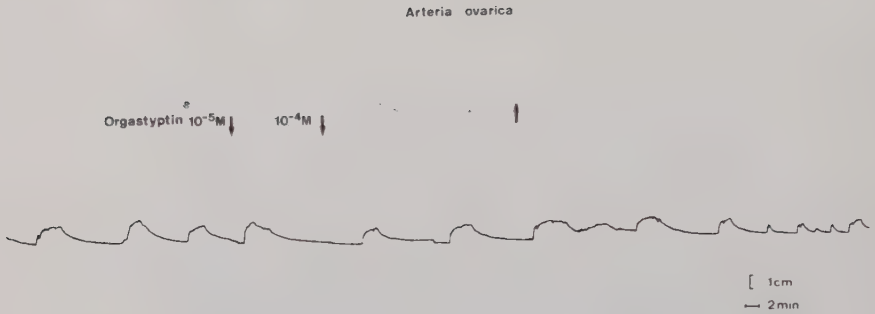


Abb.42: Verhalten der Spontanaktivität unter Östriol am
Beispiel einer Art. ovarica

3.1.1. Östriol und andere Pharmaka

Durch die Gabe von Östriol konnte keine Veränderung der Gefäßreaktionen auf die Gabe anderer, bereits beschriebener Substanzen beobachtet werden.

Die Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse mit anderen pharmakologischen Modellsubstanzen lag in der von uns auch ohne Östriolwirkung festgestellten Bandbreite.

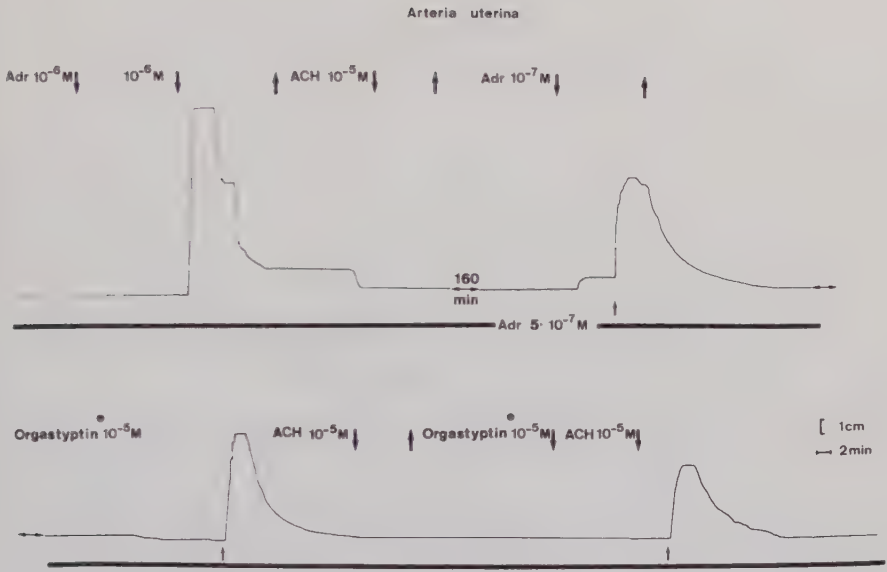


Abb.43 :Adrenalin- und Acetylcholinwirkung vor und nach
Östriolgabe am Beispiel einer Art. uterina

Auch hinterließ Östriol keine veränderte Reaktionsbereitschaft der Gefäße nach langer Anwendung und Entfernen aus dem Organbad vor der Pharmakontestung.

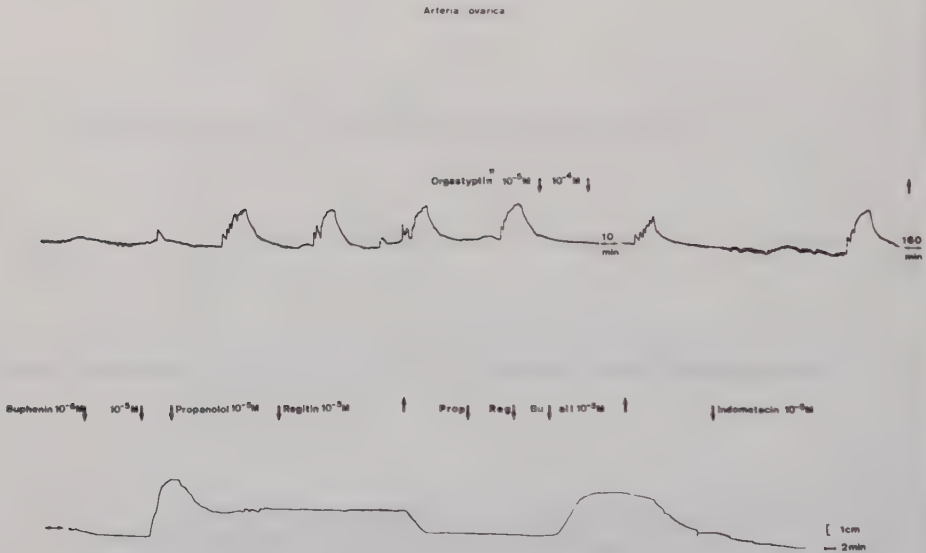


Abb.44: Pharmakologische Reaktionen an einer Art. ovarica nach langandauernder Östriolbehandlung

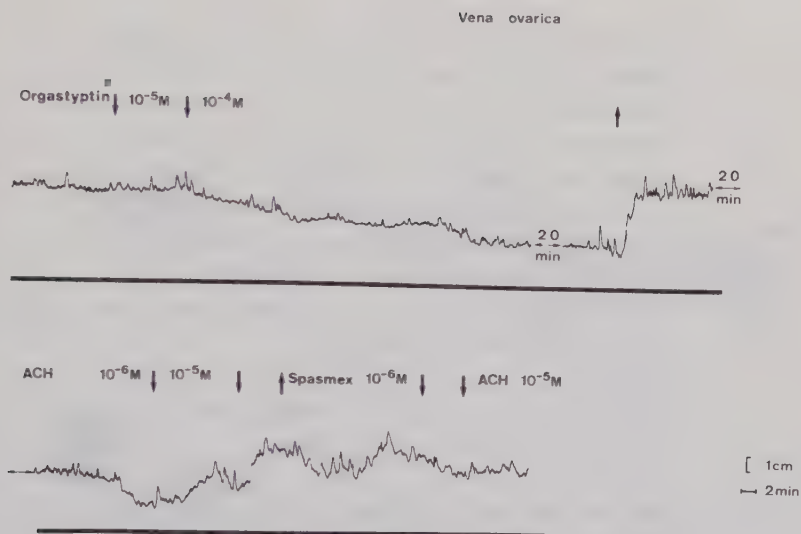


Abb.45: Pharmakawirkung an einer Vena ovarica nach langandauernder Östriolbehandlung

3.1.2. Östriol und Histologie

Da unsere Gefäßstreifen zur Unterscheidung zwischen Arterien und Venen histologisch untersucht wurden. nutzten wir die Gelegenheit zur Klärung der Frage. ob es bei Gefäßpräparaten. die mit Östriol behandelt wurden, zu mikroskopischen Veränderungen gekommen war. Wir stellten fest. daß die mit Östriol behandelten Präparate eine deutliche Quellung in ihrer Faserstruktur aufwiesen. Weitergehende Spezialfärbungen waren leider nicht möglich.

3.2. Progesteronwirkung

Die Progesteronwirkung auf die von uns untersuchten Gefäße zerfällt in zwei deutlich unterscheidbare Komponenten. Zum einen kommt es zu einer deutlichen Veränderung des Grundtonus. zum anderen entsteht eine dosisabhängige Veränderung der Spontanaktivität mit Reduktion der Spike-Frequenz und Spikehöhe. bis zum vollständigen Versiegen der Spontanaktivität. Während die Tonusänderung teils überschießend reversibel ist. kommt es bei der Spontanaktivität zu keiner restitutio ad integrum. Abhängig von Dosis und Einwirkdauer kehrt die Spontanaktivität mit bis zu 50% der Amplitude bzw. der Spikefrequenz zurück.

Dabei war häufiger ein Wechsel im Typ der Spontanaktivität zu bemerken. anstatt des. vor der Progesterongabe vorhandenen Kurvenbilds der als Typ I beschriebenen Spontanaktivität kehrte die Spontanaktivität in Form des Typ II zurück. Eine entgegengesetzte Veränderung war nie festzustellen.

Sowohl die Tonussteigerung als auch die Rückkehr der Spontanaktivität erfolgten unmittelbar nach dem Auswaschen des Gemisches von Progesteron und dem Lösungsvermittler Äthanol.

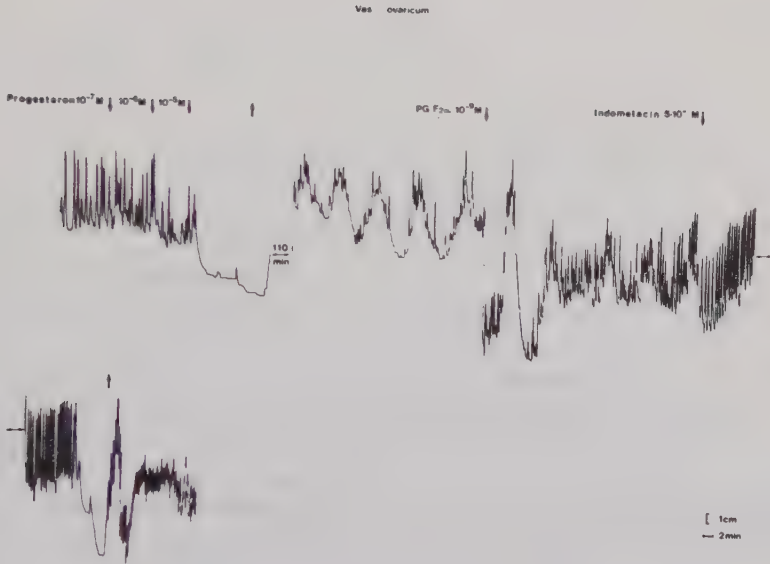


Abb.46: Progesteronwirkung und Veränderung der Spontanaktivität

3.2.1. Um die Alkoholwirkung von der Progesteronwirkung unterscheiden zu können, führten wir Versuche mit Äthanol durch, bei denen die Äthanolkonzentration der bei Progesteron $10^{-5} M$ enthaltenen Äthanolmenge entsprach.

Dabei stellten wir fest, daß die bei Progesterongabe beobachtete Wirkung auf die Spontanaktivität durch alleinige Äthanolgabe vollständig zu imitieren war. Eine deutliche Tonusänderung stellten wir unter Äthanol nicht fest.

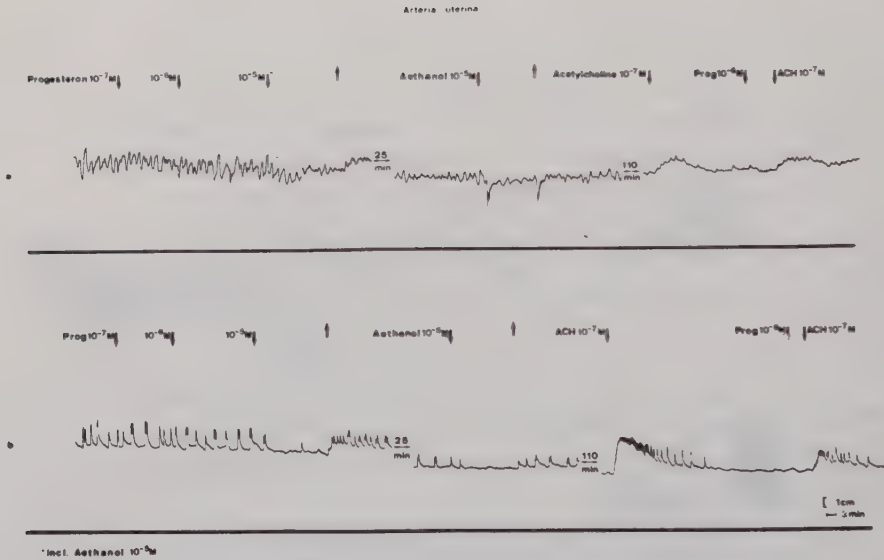


Abb. 47: Progesteron- und Äthanolgabe im Vergleich

- 3.3. Die Reaktion der Gefäße auf andere pharmakologische Modellschubstanzen wurde durch Progesteron und Alkohol nicht verändert.
- 3.4. Diese Beobachtungen waren unabhängig vom Typ des untersuchten Gefäßes.

C. DISKUSSION

1. Allgemeine Vorbemerkungen

Die Wirkung von Pharmaka ist ebenso wie mögliche Nebenwirkungen nicht mit Sicherheit vorherzusagen. Zu viele intraindividuelle Unterschiede schaffen eine Palette von veränderten Wirkungsmöglichkeiten.

Zunächst ist die pharmakologische Reaktionsfähigkeit genetisch präformiert. Darin sind rassische und Unterschiede im Geschlecht subsummiert. Jedoch ändert das Lebensalter oder exogene Faktoren wie die Ernährung ebenfalls die Ansprechbarkeit auf Pharmaka. Dazu kommen Veränderungen durch Konsum von Genußgiften wie Alkohol und Nikotin sowie die große Gruppe von Wirkungsänderungen und Interaktionen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Pharmaka.

Auch wenn man ein komplexes System wie den menschlichen Körper auf eine überschaubare Versuchsanordnung reduziert, so verbleiben doch eine Unzahl von Faktoren, die nicht vorhersehbar Einfluß auf die Versuchsergebnisse nehmen.

Es konnte gezeigt werden, wie durch Standardisierung der Versuchsbedingungen eine deutlich bessere Verwertbarkeit der Gefäßpräparate resultierte. Bezüglich Alter und hormonellem Status der Patientinnen ergab sich kein wesentlicher Unterschied in der Reaktionsweise der untersuchten Gefäße. wenn man von einer etwas geringeren Verwertbarkeit der Gefäßpräparate von Patientinnen in der Postmenopause absieht. Zur Erzielung eines homogenen Präparatekollektivs wurde deshalb auf Gefäße von Patientinnen aus der Postmenopause verzichtet.

Diese Ergebnisse bestätigt auch eine Arbeit von GOUGH und DYER (24), die keinen Einfluß von Alter und Zyklusphase auf die noradrenalininduzierte Kontraktion bei uterinen Gefäßen, die von den Autoren ohne histologische Prüfung als Aa. uterinae gewertet wurden, feststellen konnten.

Bedeutsamer erscheint in diesem Zusammenhang die Feststellung Meißners, daß insgesamt die vasa ovarica häufiger spontanaktiv waren als die vasa uterina und auch häufiger auf den Adrenalintest ansprachen. Vernachlässigt man die Möglichkeit, daß grundsätzliche Unterschiede zwischen den Gefäßtypen zu diesen Ergebnissen geführt haben, so erscheint doch der häufig unterschiedliche operative Zugang zu den Gefäßen ausschlaggebend. Man muß dazu wissen, daß die Gefäße bei Operationen in einer Klinik gewonnen wurden, die auch bei ungünstigen Voraussetzungen eine vaginale Hysterektomie der abdominellen vorzieht. Eine Schonung der Gefäße, wie sie für unsere Versuche wünschenswert wäre, ist jedoch bei der vaginalen Operationsweise nicht immer möglich. Aber auch bei der abdominellen Hysterektomie ist der operative Zugang zum Uterus schwieriger als der zum Ovar.

Medikamenteneinnahme der Patientinnen im Zeitraum vor der Operation, die teilweise unterschiedliche Prämedikation sowie die anästhesistische Medikation scheinen keinen Einfluß auf das Verhalten der Gefäße im Experiment zu haben, wie wir in einem anderen Zusammenhang erarbeiten konnten. Jedoch addieren sich die Kombinationsmöglichkeiten der oben erwähnten Faktoren derart, daß eine gründliche statistische Auswertung weiterer Versuchsergebnisse bedarf.

Diese Ausführungen erscheinen notwendig, um die

teilweise weit differierenden Versuchsergebnisse an verschiedenen gleichartigen Gefäßen bei gleichen pharmakologischen Tests zunächst vom methodischen Ansatz zu erklären, soweit nicht ein gefäßtypisches Reaktionsverhalten zugrunde liegt.

2. Zum Phänomen der Spontanaktivität

Ein Teil der von uns untersuchten Gefäße war spontanaktiv. Die Fähigkeit zur Spontanaktivität wird von verschiedenen Autoren verschiedenen Tatsachen zugeschrieben. BOZLER (14) entwirft die Hypothese der Abhängigkeit der Spontanaktivität von einem spontan fluktuierenden Stoffwechsel. Entsprechend seiner morphologischen Typisierung der glattmuskulären Präparate in einen "single-unit" und "multi-unit" Typ würden daraus zwei verschiedene Typen von Spontanaktivität resultieren. Auch die Erweiterung dieser Hypothesen durch BURNSTOCK et al. (16) läßt noch Platz für unterschiedliche Typen der Spontanaktivität. Jedoch reagieren alle spontanaktiven glattmuskulären Präparate nach Beobachtungen von LUNDHOLM (47) auf einen Dehnungsreiz immer mit einer Kontraktion und nachfolgender Entspannung. Bereits dieser uniforme Reaktionsmodus, der auch in unseren Versuchen zu beobachten war, mag nicht so recht zu der Vorstellung von zwei unterschiedlichen Typen von Spontanaktivität passen. Auch stehen weitere Versuchsergebnisse dieser These entgegen.

So konnten wir beobachten, daß unter Alkohol die Spontanaktivität zunächst total versiegte, um dann in veränderter Form sich wieder einzustellen (siehe Kap. Progesteron 3.2.). Dabei kam es immer zu einem Wechsel der Typ I zur Typ II Spontanaktivität nie

umgekehrt. Mit anderen Worten also eine Änderung von der geordneteren Form zur ungeordneteren.

Dies wirft die Frage auf, ob bei der Alkoholgabe nicht Zellstrukturen geschädigt wurden, die für das Auslösen von Typ I - Spontanaktivität verantwortlich sind. Die verbleibende Spontanaktivität könnte dann von untergeordneten Zellen ausgelöst werden, die sonst überspielt werden.

Wir hätten es dann nach dieser Vorstellung auch bei unseren Gefäßpräparaten mit drei verschiedenen Zustandsbildern zu tun:

Einmal Gefäße mit völlig intakter Spontanaktivität. Dann Gefäße mit geschädigten Strukturen, die aber immer noch zu Spontankontraktionen fähig sind. Schließlich Gefäße mit deutlich geschädigten Strukturen, die aber noch auf rezeptorvermittelte Reize reaktionsfähig sind.

Nach dieser Theorie hätten wir nur die am stärksten geschädigten Gefäße von unseren Versuchen ausgeschlossen, bei denen möglicherweise auch die Rezeptoren geschädigt sind.

Das Phänomen der Spontanaktivität bei menschlichen Gefäßen bedarf sicherlich intensiver weiterer Untersuchung, jedoch sollte man nun, nachdem es durch Optimierung der Versuchsbedingungen gelungen ist, überwiegend spontanaktive Präparate zu erhalten. Überlegen, ob man nicht nur spontanaktive Präparate ins Versuchskollektiv aufnimmt.

Die unterschiedliche Verteilung von Venen und Arterien auf die beiden Typen von Spontanaktivität kann hypothetisch mit strukturellen Unterschieden in den Gefäßen erklärt werden. Die muskelstärkeren Arterien unterhalten eine ausgeprägtere Stoffwechselaktivität als die Venen und sind dadurch in Mangelsituationen leichter zu schädigen. Dies würde auch erklären, daß

der histologische Gefäßtyp nicht immer mit der als für diesen typisch angesehenen Spontanaktivität übereinstimmt.

Eine hämodynamisch wirksame Regulation des Blutflusses durch die Spontanaktivität. erscheint unter den vorhergehenden Überlegungen unwahrscheinlich. vom Standpunkt der energetischen Ökonomie aus war sie überdies nicht zweckdienlich.

3. Zum adrenergen System

Wiederholte Gaben von Adrenalin zu Versuchsbeginn ergaben erst nach mehrmaliger Gabe gleicher Konzentrationen von Adrenalin einen als konstant zu bezeichnenden Reizerfolg.

Dieser Effekt ist wohl mit einer durch den Streß der Operation, des Transports und der Präparation zu erklärenden Entleerung der von BURNSTOCK et al. (16) im elektronenmikroskopischen Bild beschriebenen granulierten kleinen Speichervesikel. entlang der Nervenfasern. zwischen den Glattmuskelzellen. verbunden. Bei exogener Zufuhr konkurrieren wahrscheinlich die entleerten Speicher mit den Rezeptorbindungsstellen um das Adrenalin. bis zur Auffüllung der Vesikel. Das in-vivo-Analogon dieses Effekts ist wohl die Beobachtung der Sensibilisierung gegenüber in travenös verabreichten Catecholaminen nach Cocain gaben (TRENDELENBURG. 69).

Die durch Adrenalin induzierte "Spontanaktivität". die in ihrer Form Aktionspotentialen ähnelt und auf die tonische Gefäßkontraktion aufgesetzt scheint. ist ebenso wie die tonische Kontraktion mit der Wirkung des Adrenalins am Rezeptor zu erklären.

Die α_2 - Rezeptorwirkung des Adrenalins führt zu einer Verringerung der Aktivität der Adenyl-Cyclase und dadurch zu einer Verarmung der Zellen an cAMP. Dadurch verringert sich die polarisierende Wirkung von cAMP, es kommt zu einem Überwiegen der depolarisierenden Prozesse, in der Folge zur Kontraktion (SOMLYO et al., 65).

Die vom cAMP aktivierte Proteinkinase, die freies Calcium an intrazelluläre Proteine bindet, ist bei einer Verringerung des cAMP's weniger aktiv, es kommt zu einer Anreicherung von freiem Calcium in der Muskelzelle, auch daraus folgt wiederum eine Kontraktion (ANDERSSON, 3.4; ANDERSSON et al., 5).

Ein weiterer Effekt scheint die intrazelluläre Calciumkonzentration weiter zu erhöhen:

Die Aktivierung von α_1 - Rezeptoren bewirkt eine Stimulierung der Guanylcyclase, dadurch wird GTP zu cGMP hydrolysiert. cGMP erhöht die Membranpermeabilität für Calcium und so wiederum die Menge des intrazellulären Calciums (NORWOOD, 55).

Die einzelnen an diesem Mechanismus beteiligten und entstehenden Stoffe können quantitativ bestimmt werden. So ermittelte NGUYEN (53) nach exogener Zufuhr von Noradrenalin zu isolierten Rinderfacialvenen einen cAMP-Anstieg um das fünffache.

Das Ineinanderwirken der beschriebenen Effekte bewirkt zum einen die Kontraktion des Gefäßstreifens. Zum anderen überwiegen depolarisierende, also membraninstabilisierende Vorgänge. Dies führt zur Auflösung von quasi Aktionspotentialen an Schrittmacherzellen, die nach BOZLER's (14) single-unit - Theorie auf die anderen Zellen übertragen werden und in ihrer typischen Form mit steilem Anstieg und exponentiellem Abfall registriert werden können.

Dieser Erklärungsversuch schließt das Vorhandensein von dilatierenden beta - Rezeptoren aus. Es fanden sich jedoch tatsächlich in unseren Versuchen keine Hinweise für das Vorhandensein dieses Rezeptortyps. Dies entspricht anderen Hinweisen, daß das Verteilungsmuster der Rezeptoren innerhalb des Körpers sehr unterschiedlich ist und auch die Gefäße anderer Organe, wie z.B. Niere und Leber, keine beta-Rezeptoren zu besitzen scheinen (GREEN und KEPCHAR. 33). Dieses unterschiedliche Verteilungsmuster innerhalb des Körpers und zwischen den verschiedenen Spezies macht auch die schwierige Übertragbarkeit von Ergebnissen von Tierexperimenten auf den Menschen deutlich. COPER (19) drückt dies zutreffend so aus: "Das theoretisch beste Modell einer beobachteten Katze ist eine Katze, vorzugsweise die gleiche". Unter diesen Voraussetzungen sind die Beobachtungen von NGUYEN (53) an der Rinderfacialarterie über die dilatorische, also beta - Rezeptoren vermittelte Wirkung von Noradrenalin nicht mit unseren Beobachtungen vergleichbar.

Auch an perfundierten menschlichen Uterusgefäßen ist unter Adrenalin ausschließlich eine Vasokonstriktion zu beobachten (BABENERD. 8). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen findet VARGA (70) an perfundierten Ovarialgefäßen eine Vasodilation unter der Gabe von Fenoterol, jedoch auch eine Vasokonstriktion durch Noradrenalin. Die Unterschiede sind wohl mit der unterschiedlichen Versuchsanordnung zu erklären, da bei Perfusionsversuchen ja auch das paravasale Bindegewebe erfaßt wird, in dem sich ebenfalls adrenerge Rezeptoren finden (KEATINGE. 40). Bei einem durch dieses Gewebe ausgelösten Zug mag eine passive Dilatation der Gefäße folgen.

Die beobachteten Kontraktionen unter der Gabe von Phentolamin an ovariellen Gefäßen könnte den von

YORAN und GLASMAN (72) beschrieben unerwarteten und deshalb selten beobachteten vasokonstriktori-schen Effekten des Phentolamins entsprechen.

Sowohl die buphenininduzierte Vasokonstriktion als auch die Verminderung der Vasokonstriktion durch Adrenalin nach Propranololgabe spricht für eine Beteiligung der präsynaptischen Betarezeptoren, durch die die Ausschüttung von Adrenalin aus den Vesikeln gesteuert wird.

Dafür und gegen eine unspezifische Reaktion spricht, daß durch Propranololgabe vor der Bupheningabe eine um 85 % geringere Vasokonstriktion erzielt wurde. Ebenfalls erscheint die Propranololwirkung auf die adrenalininduzierte Vasokonstriktion diesen Überlegungen zu entsprechen. Im Versuch appliziertes Adrenalin kann mit den an den Vesikeln lokalisierten Betarezeptoren reagieren. Wird jedoch vor der Adrenalin-gabe Propranolol appliziert, so sind diese Rezeptoren besetzt. Bei Gabe des Blockers nach dem Agonisten muß dieser zuerst um die Rezeptorbindungsstelle konkurrieren, um dann nur mehr in den Kreislauf zwischen neu in die Speichervesikel aufgenommenen Adrenalins und dessen rezeptorabhängiger Ausschüttung eingreifen zu können. Dies würde auch den erheblichen Wirkungsunterschied erklären.

Die mangelnde Versorgung von Uterusgefäßen mit Beta-rezeptoren erscheint entwicklungsphysiologisch sinnvoll. Es besteht bei betamimetischer Stimulation gar keine Notwendigkeit, daß die in die Uterusmuskulatur eingebetteten Gefäße sich weitstellen, da durch die gleichzeitig erfolgende Hemmung der Muskelkontraktion kein erhöhter Stoffwechselbedarf des Muskels besteht. Alle Gefäßreaktionen sind jedoch einer "Luxusperfusion" entgegengerichtet.

4. Zu den Gewebshormonen

4.1. Histamin

Auffallend bei den Versuchen mit Histamin war die ausgesprochene Tachyphylaxie der Gefäße auf die durch Histamin ausgelöste Vasokonstriktion. Es scheinen mit der Histaminwirkung Mechanismen verbunden zu sein, die einer längeren Erholungspause bedürfen, bevor sie in der gleichen Intensität erneut auslösbar sind. Das könnte der Ausschüttung einer nicht im Überschuß vorhandenen Substanz (second messenger) durch Histaminwirkung oder der erforderlichen Wiederherstellung eines Gleichgewichtszustandes, z.B. der extra- und intrazellulären Ionenverhältnisse, entsprechen. Die Verteilung von H_1 - und H_2 -Rezeptoren zwischen Arterien und Venen erscheint unterschiedlich, da bei Venen vereinzelt eine Dilatation unter Histamin zu beobachten war. Möglicherweise spielt dabei zusätzlich eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der verschiedenen Rezeptortypen eine Rolle. Dabei wären H_2 - Rezeptoren bereits im niedrigeren Dosisbereich zu erregen, während H_1 - Rezeptoren erst auf höhere Histamindosen reagieren. Dann jedoch die H_2 - Rezeptor vermittelte Vasodilatation überspielen und somit summativ eine Vasokonstriktion im höheren Dosisbereich erfolgt.

Antihistaminika besetzen Histaminrezeptoren. Dabei scheint keine ausschließliche Spezifität als entweder H_1 - oder H_2 - Rezeptorenblocker zu bestehen. So kann mit dem als H_1 - Blocker geltenden Neobri-dal auch eine blockierende Wirkung, auf die eigentlich H_2 - Rezeptor vermittelte Vasodilatation, erzielt werden.

Daneben entwickelt Neobridal^R eine Eigenwirkung, bei der eine unspezifische Wirkung nicht auszuschließen ist, da sie entgegen der blockierenden Wirkung, die schon im niedrigen Dosisbereich sichtbar wird, erst ab einer relativ hohen Schwellendosis auftritt.

Die Histaminwirkung kann jedoch durch Histaminrezeptorenblocker nur unzureichend geblockt werden. Dies legt die Vermutung nahe, daß es neben der Wirkung des Histamins über seine Rezeptoren noch weitere Wirkmechanismen gibt.

Auffällig ist in diesem Zusammenhang, daß der durch Histaminrezeptorenblocker nicht geblockte Anteil zum Teil durch Alpharezeptorenblocker zu beeinflussen ist. Auf den ersten Blick nicht sofort erklärbar ist dabei das Phänomen, daß die blockierende Wirkung des Alpharezeptorenblockers äußerst unterschiedlich ist. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß ein Teil der Histaminwirkung alpharezeptorenvermittelt ist und entsprechend der zwischen den Gefäßen unterschiedlich verteilten Rezeptoren auch verschieden stark an diesen Rezeptoren wirken, bzw. blockiert werden kann. Eine besonders starke Histaminwirkung an Gefäßstreifen, die einen großen Anteil der durch Alphablockade zu blockierenden Histaminwirkung aufweisen, konnten wir bei den insgesamt sehr divergierenden Ergebnissen der Histaminwirkung nicht feststellen.

Da bei der alleinigen Alphablockergabe keine Dilatation der Gefäßstreifen eintrat, ist ein derartiger additiver Effekt zwischen Histaminwirkung und antiadrenerger Wirkung nicht zu erwarten.

Ein weiteres Argument für einen Alpharezeptoren vermittelten Anteil der Histaminwirkung ist die deutlich geringere Histaminwirkung nach Gabe des Alphablockers vor der Histamingabe.

Die Blockade der Alpharezeptoren scheint insbeson-

dere auch den für die Histamin induzierte Kontraktion notwendigen Calciumfluß zu behindern. Der genaue Hintergrund dieser Wirkung kann nur durch elektrophysiologische Untersuchungen an der Zelle aufgeklärt werden. Dabei ist dieser Effekt an den Arterien ausgeprägter als an den Venen. Eine mögliche Erklärung dafür wäre wieder die unterschiedliche Rezeptorverteilung an verschiedenen Gefäßen. Wobei die stärkere Histaminwirkung an den Venen auch durch Eingriffe in den Calciumfluß der Zellen stärker beeinträchtigt werden kann. Die muskelstärkeren Arterien weisen sicherlich einen höheren Calciumbedarf zur Kontraktion auf als die Venen.

4.2. Serotonin

Die Bedeutung des Serotonins auch in der Gynäkologie und Geburtshilfe wird deutlich, wenn man sich die Beobachtungen von CLARK et al. (18) vor Augen führt, die die deutlich erhöhten Serotoninspiegel in der Gravidität von Uterus und Placenta als mit auslösend für die Eklampsie und Präeklampsie halten, da durch freigesetztes Serotonin Noradrenalin aus präsynaptischen Vesikeln freigesetzt wird (INNES, 37). Dabei kommt es jedoch trotz des immer erhöhten Serotoninspiegels nur in Ausnahmefällen zur Eklampsie. Dies mag seinen Grund unter anderem darin haben, daß die Gefäße nur in sehr unterschiedlichem Ausmaß von serotoninergeren Rezeptoren besetzt sind. Dies findet in unseren Ergebnissen seinen Niederschlag darin, daß gleichartige Gefäße nur sehr unterschiedlich auf den Serotoninreiz reagierten. Möglicherweise bedarf es neben dem Serotoninreiz noch weiterer Mediatoren, um eine Noradrenalinausschüttung zu bewirken. Der Anteil der adrenergen Komponente an der Seroto-

ninreaktion scheint normalerweise nicht sehr hoch. Da mit dem Serotoninantagonisten Methysergid eine bis zu 95 %-ige Blockierung der Serotoninwirkung erreicht werden kann und andererseits Methysergid keine Wirkung im adrenergen Bereich zeigt, könnte der durch Methysergid nicht blockierbare Anteil der serotonininduzierten adrenergen Reaktion entsprechen.

5. Zum cholinergen System

Es stellt sich nun die Frage, ob Acetylcholin als physiologischer Neurotransmitter an den Genitalgefäßen der Frau eine Rolle spielt. Beantwortet man dies zunächst mit nein, so stellt sich zwangsläufig die Frage, was bei unphysiologischen Zuständen geschieht. Gemeint sind damit alle therapeutischen Eingriffe, die zu einer Erhöhung des im Blut zirkulierenden Acetylcholins führen können. z. B. eine Hemmung der Cholinesterase, oder Erkrankungen, wie Synthesestörungen in der Leber, die ebenfalls eine quantitative Veränderung der Cholinesterase nach sich ziehen.

Zu untersuchen war also nicht die systemische Wirkung des Acetylcholins, wie sie ERKKOLA et al. (26) an Schafen als Perfusionssteigerung sah, oder EGUND und CARTER (25) an den uterinen und ovariellen Gefäßen von Meerschweinchen in Perfusionsversuchen als Vasodilatation registrierte, sondern eine lokale Wirkung von Acetylcholin auf vorhandene spezifische Rezeptoren. Diese Wirkung wäre dann vergleichbar lokalen Gefäßreaktionen auf einen Anstieg saurer Äquivalente, die auch von der systemischen Wirkung nicht überspielt werden kann. Bei einem organspezifischen Perfusionsgebiet wären derartige Mechanismen durchaus denkbar und von großer therapeutischer Tragweite.

TODA (68) konnte durch Acetylcholin eine Kontraktion helikaler Gefäßstreifen menschlicher Koronararterien hervorrufen, die durch Atropin zu blocken war.

Diese für eine Unterscheidung von spezifischer Wirkung des Acetylcholins und unspezifischem, möglicherweise dosisinduziertem, Artefakt zu fördernde Blockierung zum Nachweis cholinergere Rezeptoren, ist in unseren Ergebnissen erfüllt. Dabei zeigen sich

zwischen den verschiedenen Gefäßen deutliche Unterschiede, die der uneinheitlichen Rezeptordichte der unterschiedlichen Gefäße entspricht. Es ist dabei durchaus sinngemäß, daß die Arterien, in denen die Durchblutung weitgehend reguliert wird, auch die größere Rezeptordichte besitzen.

Die ovariellen Arterien reagierten nicht auf Acetylcholin, ein Fakt, der auch der Tatsache entspricht, daß im Versorgungsgebiet dieser Arterien kein Gewebe vorhanden ist, das mit cholinergen Rezeptoren ausgestattet sein konnte. Ein sinnvoller Synergismus zwischen versorgtem Gewebe und versorgenden Gefäßen kann somit nicht stattfinden.

Atropin bewirkt bei den Arterien eine 100 % - ige Blockierung der acetylcholininduzierten Kontraktion. Bei den Venen ist dagegen nur eine Blockierung bis zu 95 % möglich. Bei der hier anzunehmenden niedrigeren Rezeptordichte scheint die depolarisierende Wirkung des Acetylcholins in den Bereichen zwischen den einzelnen Rezeptoren durch Membranleitung weitergegeben zu werden und durch Blockade der Rezeptoren nicht sofort voll reversibel zu sein.

Der synthetische Blocker muskarinergerezeptoren Azoniaspiro zeigt bereits in niedriger Dosierung eine dem Atropin in höherer Dosierung vergleichbare Wirkung. Obwohl allen synthetischen Blockern eine geringere Potenz als dem Atropin zugeschrieben wird, muß hier eine stärkere parasympholytische Wirkung festgestellt werden. Ob möglicherweise die Wirkung des Atropins bei der gleichzeitigen Möglichkeit des ganglionären Angriffs im in - vivo System in Summation eine stärkere Wirkung zeigt, kann durch unsere Versuche nicht beantwortet werden.

6. Zu den weiblichen Sexualhormonen

Bei der Gruppe der Gestagene können die mit dem Repräsentanten Progesteron gewonnenen Ergebnisse nicht mit der notwendigen Eindeutigkeit diskutiert werden, da durch überlagernde Effekte des Lösungsvermittlers Äthanol eine sichere Interpretation schwierig ist. Jedoch ergaben diese Ergebnisse neue Hinweise auf Fragen in Zusammenhang mit der Spontanaktivität, so daß wir auch diesen Teil der Versuche als gewinnbringend für uns ansehen.

Trotzdem sind wir froh, daß es uns gelang, mit dem wasserlöslichen Östriolpräparat Orgastypin^R ein klinisch angewandtes Medikament gefunden zu haben, das zu unserer Fragestellung relevante Ergebnisse ergab.

Der Wirkmechanismus des Östriols scheint nach den vorliegenden Ergebnissen erklärbar.

Wir glauben mit großer Sicherheit feststellen zu können, daß Östriol an den Gefäßen nicht rezeptorvermittelt wirkt. Die Östriolwirkung besteht unserer Ansicht nach in einer ausschließlichen Vermehrung des Wassergehalts des Gewebes in Form der Verschiebung des Sol-Gel-Gleichgewichts zur Gel-Seite hin.

Damit vereinbar ist die im Versuch deutliche allmähliche Tonussenkung, die sich von der rezeptortypischen Wirkform mit steilem Tonusanstieg bzw. -abfall deutlich unterscheidet. Eine zellschädigende Wirkung konnte bei den untersuchten Dosen nicht festgestellt werden. Ob dem veränderten Wassergehalt eine veränderte intrazelluläre Ionenverteilung, z.B. mit vermehrtem Natriumgehalt, entspricht, kann durch unsere Versuche nicht entschieden werden, dazu wären intrazelluläre Ableitungen notwendig, die aufschlußreiche Ergebnisse bringen könnten.

Dem vermehrten Wassergehalt entspricht ein entsprechend größeres Volumen der Einzelzelle und des Zellverbands. Dies führt wohl zu einer Dehnung innerhalb der elastischen Fasern, die bei Entzug des für die Wassereinlagerung verantwortlichen Östriols, durch ihre Tendenz zur passiven Verkürzung, den ursprünglichen Zustand wieder herstellen.

Der vermehrte Wassergehalt der Zellen unter Östrogen entspricht sehr gut den beschriebenen mikroskopischen Befunden, die an den östrogenbehandelten Gefäßstreifen eine stärkere Faserquellung ergaben.

Da die Spontanaktivität ein von Schrittmacherzellen ausgehendes, elektrophysiologischen Gesetzen folgend an andere Zellen vermitteltes Phänomen ist, wird bereits durch bloße Wassereinlagerung die Ausbreitung behindert. Nimmt man unbewiesenermaßen an, daß mit dem Wasser Natrium in die Zelle strömt, so behindert dies den schnellen Calciumeinstrom und damit eine der fundamentalen Voraussetzungen für kontraktile Aktionen.

Diese Verminderung der Spontanaktivität unter der Wirkung von Östrogenen kann ein Faktor für die unter Östrogengabe (z.B. Antikonzepktion) höhere Thrombosebereitschaft sein. Damit wäre auch vereinbar, daß die von uns auch bei Venen beobachtete Spontanaktivität wohl keine Aufgabe bei der Regulation der Durchblutung besitzt, sondern neben anderen Mechanismen, wie der Muskelpumpe, zur Verhinderung von Thrombosen beiträgt. Daß es im Körper unter der Östrogenwirkung tatsächlich zu einer vermehrten Wassereinlagerung kommt ist bekannt.

Auch die fehlende Interaktion mit anderen Pharmaka aus unseren Versuchen ist ein Indiz dafür, daß Östrogene nicht über die diesen Pharmaka eigenen Wirkmechanismen ihre Wirkung entfalten.

D. Klinische Schlußfolgerungen

Bei der Planung der Versuche wurde beabsichtigt, die Komplexität des Gefäßsystems im weiblichen kleinen Becken auf eine überschaubare Anordnung zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, daß teilweise eine weitere Reduktion auf zelluläre Ebene notwendig ist, um einzelne noch offene Fragen weiter zu vertiefen. Es sollen nun die aus den Versuchsergebnissen zu ziehenden Schlußfolgerungen für die Klinik dargestellt werden, unter Berücksichtigung der Tatsache, daß eine direkte Übertragbarkeit nicht besteht, da bei der gewählten Versuchsanordnung übergeordnete Steuerungsmechanismen in ihrer Wirkung nicht erfaßt wurden.

Die bei der Tokolyse verwendeten Beta-Mimetika haben nach den vorliegenden Ergebnissen keine Wirkung auf die Uterusdurchblutung. Ihre Wirkung liegt also ausschließlich in der Hemmung der Muskelkontraktion und nicht in einer Mehrdurchblutung.

Eine Vermehrung des im Blut zirkulierenden Adrenalins hat eine Vasokonstriktion zur Folge, die lokal wohl die Uterusdurchblutung vermindert. Wehentätigkeit ist davon sicherlich ebenso betroffen wie die Versorgung des Feten.

Durch den alphaadrenergen Angriff des Histamins gilt obige Feststellung auch für jede Ausschüttung von Histamin.

Die Zahl serotoninerger Rezeptoren scheint in den untersuchten Gefäßen sehr unterschiedlich zu sein. Dies läßt die Vermutung nach individueller Serotoninempfindlichkeit aufkommen. Somit wäre die Eklampsiebereitschaft im wesentlichen genetisch determiniert. Acetylcholingaben haben zwar keine klinische Bedeutung, wären jedoch durch potentielle Vasokonstriktion.

tion an den Uterusgefäßen unter bestimmten Kautelen nicht indiziert.

Daß die Indikationsstellung zur Östrogentherapie immer unter Abwägung des erhöhten Thromboserisikos zu erfolgen hat, ist bekannt. Hinweise, daß die herabgesetzte Spontanaktivität der Gefäße förderndes Moment der Stase ist, sind durch die Ergebnisse der Arbeit gegeben. Weiterhin scheinen ionale Veränderungen agonistisch zu wirken.

E. Zusammenfassung

Funktion und Dysfunktion von Uterus und Ovar sind u.a. Resultat der Organdurchblutung. Ziel dieser Arbeit war es die Reagibilität der Gefäße von Uterus und Ovar auf physiologischerweise vorkommende Substanzen, zunächst losgelöst vom Gesamtorganismus zu untersuchen.

Das Überwiegen spontanaktiver Gefäße in unserem Untersuchungsmaterial zeigt, daß schwierige Versuchsbedingungen mit großer Entfernung zwischen Operationssaal und Labor durch methodische Verbesserungen ausgeglichen werden können. Das Phänomen der Spontanaktivität bedarf ergänzender Untersuchungen mittels divergenten Versuchsaufbauten.

Die kontrahierende Wirkung des Adrenalins, die Auflösung von Spontanaktivität und das Auffüllen entleerter Speichervesikel läßt sich gut mit der bisher bekannten Theorie des adrenergen Rezeptorsystems vereinbaren. Beta-Rezeptoren scheint es an den von uns untersuchten Gefäßen nicht zu geben. Präsynaptische Betarezeptoren müßten die Bupheninwirkung vermitteln.

Das histaminerge Rezeptorsystem ist ungleichmäßig auf Arterien und Venen verteilt, die Schwellendosis bei H_2 -Rezeptoren niedriger als bei H_1 -Rezeptoren. Histaminrezeptorblocker wirken nicht sicher spezifisch, weiterhin ist die Histaminwirkung zumindest auch alpha-Rezeptor vermittelt.

Serotonin induziert eine geringe adrenerge Wirkung durch Ausschüttung von Noradrenalin, wirkt ansonsten sehr Serotoninrezeptor spezifisch.

Unsere Ergebnisse legen cholinerge Rezeptoren in den untersuchten Gefäßen nahe, die auf zirkulierendes Acetylcholin reagieren können.

Isoliert auf Rezeptorebene wirken die synthetischen

Blocker muskarinerner Rezeptoren stärker als Atropin.

Östrogene bewirken Wassereinlagerung in die Gefäßmuskulatur, die reversibel das normale physiologische Verhalten der Zellen ändert.

F. Literaturverzeichnis

- (1) AHLQUIST, R. P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153: 586 - 600 (1948)
- (2) AMBACHE, N., ABOO ZAR, M.:
Evidence against adrenergic motor transmission in
the guinea pig vas deferens.
J. Physiol. 216: 359 (1971)
- (3) ANDERSSON, R.:
Cyclic AMP and calcium ions in mechanical and meta-
bolic responses of smooth muscle: Influence of some
hormones and drugs.
Acta Physiol. Scand. 87 (suppl. 382) (1972).
- (4) ANDERSSON, R.:
Role of cyclic AMP and Ca^{2+} in mechanical and meta-
bolic events in isometrically contracting vascular
smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 87: 84 (1973).
- (5) ANDERSSON, R.; LUNDHOLM, L.; MOHME-LUNDHOLM, E.;
NELSSON, R.:
Role of cyclic AMP and Ca^{2+} in metabolic and mechani-
cal events in smooth muscle.
In: Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 1,
edited by Greengard, P. and Robinson, G.A., Raven
Press, New York (1972).
- (6) ARMSTRONG, C.M.; BINSTOCK, L.:
The effects of several alcohols on the properties of
the squid giant axon.
J. gen. Physiol. 48: 265 - 277 (1964)

- (7) ASH, A. S. F.; SCHILD, H.O.:
Receptors mediating some actions of histamine.
Br. J. Pharmac. Chemother. 27: 427 - 439 (1966).

- (8) BABENERD, J.:
Die Wechselwirkung von Durchblutung und Kontraktion
des Uterus.
Habilitationsschrift, Julius - Maximilians - Univer-
sität Würzburg, (1971)

- (9) BEERS, W. H.; REICH, E.:
Structure and activity of acetylcholine.
Nature, London 228: 917 - 922 (1970)

- (10) BLACK, J. W. et al:
Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors.
Nature, Lond. 236: 385 - 390 (1972)

- (11) BLASCHKO, H.:
The specific action of L - dopa decarboxylase.
J. Physiol., Lond. 96: 50 - 51 (1939)

- (12) BOVET, D. et al:
Propriétés antihistaminique de la N-p-dimethyl-amino
éthyl-alpha-amino-pyridine.
C. r. Séanc. Soc. Biol. 138: 99 - 100 (1944)

- (13) BOVET, D; STAUB, A.:
Action protectrice des éthers phénolique au cours de
l' intoxication histaminique.
C. r. Séanc. Soc. Biol. 124: 547 - 549 (1937)

- (14) BOZLER, E.:
Conduction, automaticity and tonus of visceral mus-
cles.
Experientia 4: 213 (1948).

- (15) BURGEN, A. S. V.; SPERO, L.:
The action of acetylcholine and other drugs on the
efflux of potassium and rubidium from smooth muscle
of the guinea-pig intestine.
British Journal of Pharmac. 34: 99 - 115 (1968).
- (16) BURNSTOCK, G.; HOLMAN, M.E.; PROSSER, C.L.:
Elektrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43: 482 (1963).
- (17) CHOTHIA, C.:
Interaction of acetylcholine with different cholinergic nerve receptors.
Nature, London 225: 36 - 38 (1970).
- (18) CLARK, K.E.; MILLS, E.G.; OTTE, T.E.; STYS, S.J.:
Effect of serotonin on uterine blood flow in pregnant and nonpregnant sheep.
Life Sci. 27: 2655 (1980)
- (19) Coper, H.:
Therapie im Alter.
Therapiewoche 33: 2920 - 2927 (1983)
- (20a+b) CORONARY DRUG PROJECT GROUP:
The coronary drug project.
(a) - J. Am. med. Ass. 214: 1303 - 1313 (1970)
(b) - J. Am. med. Ass. 58: 283 - 287 (1973)
- (21) DALE, H. H.:
The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea pig
J. Pharmac. exp. Ther. 4: 167 - 223 (1913)

- (22) DALE, H. H., LAIDLAW, P. P.:
The physiological action of beta-imidazolylethyl-amine.
J. Physiol., Lond. 41: 318 - 344 (1910)

- (23) DYER, D. C.:
Persönliche Mitteilung, Mai 1979

- (24) DYER, D. C., GOUGH, E.D.:
Comperative actions of selected vasoactive drugs on isolated human uterine arteries.
Am. J. Obst. Gynec., 111, 6: 820 (1971)

- (25) EGUND, N.; CARTER, A. M.:
Adrenergic and cholinergic responses in the utero-placental vascular bed of the guinea pig.
Acta Rad. Diag. 21: 387 (1980)

- (26) ERKKOLA, R.; TABSH, K.; NUWAYHID, B.; et al:
Responses of the pelvic vascular bed to intra-arterial stimulatın of beta-adrenergic and cholinergic receptors in pregnant and non-pregnant sheep.
Am. J. Obstet. Gynecol. 141/6: 599 (1981)

- (27) FILLION, G.M.B.:
Release of noradrenaline from the dog heart in situ after intravenous and intracoronary administration of 5 - hydroxytryptamine.
Acta physiol. scand.: 83, 115 - 123 (1971)

- (28) FISCHER - HOMBERGER, E.:
Geschichte der Medizin
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1975)

- (29) FURCHGOTT, R.F.:
The pharmacology of the vascular smooth muscle
Pharmacol. Rev.: 7, 183 - 265 (1955)
- (30) GADDUM, J.H.:
Antagonism between LSD and 5 - hydroxytryptamine.
J. Physiol., Lond.: 15P, 121, (1953)
- (31) GOERTTLER, K.:
Die Architektur der Muskelwand des menschlichen
Uterus und ihre funktionelle Bedeutung.
Morph. Jb.: 74, 550, (1934)
- (32) GOUGH, E.D.; DYER, D.C.:
Responses of isolated human uterine arteries to
vasoactive drugs
Am. J. Obstet. Gynecol. 103, 5: 629 (1969)
- (33) GREEN, H.D.; KEPCHAR, J.H.:
Control of peripheral resistance in major systemic
vascular beds
Physiol. Rev. 39 (3): 617 - 686 (1959)
- (34) GURIN, S.; DELLUVA, A.:
The biological synthesis of radioactive adrenalin
from phenylalanine
J. biol. Chem. 170: 545 - 550 (1947)
- (35) HAMLIN, K.E.; FISCHER, F.E.:
The synthesis of 5 - hydroxytryptamine.
J. Am. chem. Soc.: 73, 5007 - 5008 (1951)
- (36) HEDQUIST, P.:
Control by prostaglandin E_2 of sympathetic neuro-
transmission in the spleen.
Life Science 9, Part I.: 269 278 (1970)

- (37) INNES, I.R.:
An action of 5-hydroxytryptamine on adrenaline receptors.
British J. Pharmacol. 19: 427 (1962).
- (38) ISREAL et al:
Effekts of alcohol on the nerve cell.
In: Biological Basis of Alcoholism.
John Wiley & Sons Inc., New York, pp. 53 - 72 (1971)
- (39) JAKOBSON, P.:
Virginia med. Meth. 37: 68 (1941)
zitiert nach "Das Hormon" 16 (1963)
- (40) KEATINGE, W.R.:
Electrical and mechanical response of arteries to stimulation of sympathetic nerves
J. Physiol. (London), 185: 701 - 715 (1966)
- (41) KATHER, H. et al:
Klassifizierung der alpha - Rezeptoren
Med. Klinik 76: 416 - 418 (1981)
- (42) KÜMPER, H.-J.:
Inkubation und pharmakologische Beeinflußung menschlicher Uterin - Tubo - Ovarialgefäße
Berichte Gynäkologische Geburtshilfe 120: 494 (1984)
Gemeinsam mit MICHAÏLOV, M.Ch.; JAUD, W.; PRECHTER, I.; KILCHENSTEIN, W.; MEISSNER, H.;
- (43) KÜMPER, H.-J.; MICHAÏLOV, M.Ch., KILCHENSTEIN, W.; MEISSNER, H.; GRINDLER-GREIMEL, H.:
Drug receptors in human uterine and ovarian blood vessels
Eighth International Congress of Pharmacology, Tokio Abstracts p. 787 (1981)

- (44) KÜMPER, H.-J.; MICHAILOV, M.Ch.; KILCHENSTEIN, W.;
MEISSNER, H.; GRINDLER, H.:
Zur Wirkung spezieller Gewebshormone und Pharmaka
auf die Blutgefäße des weiblichen Urogenitaltraktes
IX. Akademische Tagung deutschsprechender Hochschul-
lehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Basel
Vortrag 22. Oktober 1981
- (45) LEES, G. M.:
A hitch - hiker's guide to the galaxy of adrenocep-
tors
British Medical Journal 283: 173 - 178 (1981)
- (46) LIERSE, W.:
Untersuchungen über die Anordnung und den Einbau der
Gefäße im Gebärmutterkörper.
Zeitschr. f. mikr.-anat. Forschung 67: 218 (1960)
- (47) LUNDHOLM, L.; MOHME-LUNDHOLM, E.:
Length at inactivated contractile elements. length-
tension diagramm, active state and tone of vascular
smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 68: 347 (1966)
- (48) MASSENBACH, W. v.:
Die arterielle Gefäßversorgung des Uterus.
Geburtshilfe und Frauenheilk. 5: 197 - 209. (1943)
- (49) MEISSNER, H.:
Pharmako-physiologische Untersuchungen intraoperativ
entnommener Aa. und Vv. uterinae et ovaricae. Ein
Modell zur experimentellen Gynäkologie.
Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität. München (1983).

- (50) MICHAILOV, M. Ch., RIEMER, J., GREIMEL, H., PRECHTER, I.:
The effect of ions on the spontaneous electrical activity of single guinea-pig detrusor muscle cells. Pflügers Arch., Europ. J. of Physiol., Suppl. to Vol. 392, p. R 36 (1982).
- (51) MICHAILOV, M. Ch., WELSCHER, U. E., WOLFHARDT, Ch.:
Action of tetrodotoxin on the contractile response of isolated guinea pig urinary bladder preparation to X-irradiation and to electrical stimulation. Rad. and environm. Biophys. 11: 291 (1975).
- (52) NETTER, F.H.:
Farbatlanten der Medizin, Bd. 3: Genitalorgane Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, (1978)
- (53) NYGUYEN Duong, H.:
Untersuchungen über die Mechanismen lokal und nervös gesteuerter Tonusänderungen von isolierten Arterien und Venen unter elektrischen, pharmakologischen und ionalen Einflüssen.
Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität Ulm, (1976).
- (54) NGUYEN Duong, H.; GEBERT, G.; BRECHT, K.:
Electical stimulation of isolated bovine arteries and veins: mechanical responses and interaction with drugs. Sec. Int. symp. on vascular neuroeffector mechanisms, Univ. of Odense, Denmark. Blood Vessels. 12: 372 (1975)
- (55) NORWOOD, C.W.:
A review of recent advances in vascular smooth muscle pharmacology. Surg. Neurol. 7: 91 (1977).

- (56) PROSSER, C. L.:
Smooth muscle.
Ann. Rev. Physiol. 24: 649 (1974).
- (57) RALL, T. W.:
Role of cyclic AMP in actions of catecholamines
Pharmac. Rev. 24: 399 - 410 (1972)
- (58) RAPPORT, M. M. et al:
Serum vasoconstrictor (serotonin)
IV. Isolation and characterization.
J. biol. Chem. 176: 1243 - 1251 (1948)
- (59) RAPPORT, M.M.:
Serum vasokonstrictor (Serotonin)
V. The presence of creatinine in the complex: a proposed study of vasconstrictor principle.
J. biol. Chem.: 180, 961 - 969 (1949)
- (60) ROBINSON, G. A. et al:
Cyclic AMP
Academic Press, Inc. New York, 1971
- (61) RYAN, K.J., ENGEL, L.L.:
The interconversion of estrone and estradiol by human tissue slices.
Endocrinology 52: 287 - 291 (1953)
- (62) SAILER, S.; PAILER, J.:
Experimentelle Prüfung der hämostyptischen Wirkung von Östriolsuccinat.
Med. Klinik 5: 181 - 183 (1959)
- (63) SHARPEY - SCHAFFER, E. R.; GINSBURG, J.:
Humoral agents and venous tone: effects of catecholamines, 5-hydroxytryptamine, histamine and nitrites.
Lancet 2: 1337 - 1340 (1962)

- (64) SJÖSTRAND, N.:
Effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on the electrical and mechanical response of the guinea pig vas deferens to nerve stimulation.
Acta Physiol. Scand. 99: 10 (1973).
- (65) SOMLYO, A.V.; HAEUSSLER, G.; SOMLYO, A.P.:
Cyclic adenosine monophosphate: potassium-dependent action on vascular smooth muscle membrane potential.
Science, New York, 169 (1970).
- (66) STJÄRNE, L.:
Kinetics of secretion of sympathetic neurotransmitter as a function of external calcium: mechanism of inhibitory effect of Prostaglandin E.
Acta physiol. scand. 87: 428 - 430 (1973).
- (67) STJÄRNE, L.:
Relative importance of calcium and cAMP for Noradrenaline secretion from sympathetic nerves of guinea-pig vas def. and for Prostaglandine-induced depression of Noradrenaline secretion.
Neuroscience 1: 19 - 22 (1977)..
- (68) TODA, N.:
Isolated human coronary arteries in response to vasoconstrictor substances.
Am. J. Physiol. 245/6: 937 - 941 (1983)
- (69) TRENDLENBURG, U.:
The supersensitivity caused by cocaine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 125 : 55 - 65 (1959).
- (70) VARGA, B.; Zsolnai, B.; Bernard, A.:
Stimulation of the alpha - and beta - adrenergic Receptors in Human Ovarian Vasculature in vitro.
Gynecol. obstet. Invest. 10: 81 - 87 (1979).

- (71) Wetzstein, R.:
Der Uterusmuskel: Morphologie
Arch. Gynäk.: 202, 1, (1965)
- (72) YORAN, C.; GLASSMAN, E.:
The paradoxical effect of tolazoline hydrochloride on
pulmonary hypertension of mitral stenosis.
Chest 63: 843 - 846 (1973)

L e b e n s l a u f

Name: Kilchenstein
Vorname: Walter
geboren: 25.2.54
Geburtsort: München
Mutter: Laura Kilchenstein, geb. Seybold, Hausfrau
Vater: Josef Kilchenstein, Krim. Beamter a.D.
Bruder: Horst, geb. 25. Juni 1943, Dipl. Sozialpädagoge

Volksschule: September 1960 bis Juli 1964 Besuch der Volksschule
an der Zentnerstraße, München

Gymnasium : September 1964 bis Juni 1973 Besuch des math.-natur-
wissenschaftlichen Zweigs des Rupprecht-Gymnasiums
in München

Abschluß : Zeugnis der Reife vom 8. Juni 1973

Universität: Ab WS 1973/74 Studium der Rechtswissenschaften an
der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
Ab SS 1975 Zulassung zum Studium der Humanmedizin an
der Ludwigs-Maximilians-Universität, München

Prüfungen: Frühjahr 1977 Ärztliche Vorprüfung
Frühjahr 1978 erster Abschnitt der ärztl. Prüfung
Frühjahr 1980 zweiter Abschnitt der ärztl. Prüfung
Frühjahr 1981 dritter Abschnitt der ärztl. Prüfung

Abschluß: Approbation als Arzt am 29. Mai 1981

Beruf: Ab 1. Juli 1981 Tätigkeit als Assistenzarzt in der
II. Med. Abteilung der Krankenanstalt Rotes Kreuz,
München

Ab 15. August 1985 Tätigkeit als Assistenzarzt in
der 3. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses
München-Harlaching.

